

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

## **МЕТОДИ ЗА ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЧЕРНОДРОБНОТО УВРЕЖДАНЕ**

Дисертационен труд  
за присъждане на научно-образователна степен „Доктор” на  
д-р Яна Тодорова Боянова

Научна специалност - Гастроентерология

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

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

София, 2017

## СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения .....	стр. 3
Въведение .....	стр. 5
Литературен обзор .....	стр. 6
Цел и задачи .....	стр. 35
Материали и методи .....	стр. 36
Резултати .....	стр. 43
Контролни лица .....	стр. 43
Остри хепатити А и В. Проследяване на чернодробната функция по време и при възстановяване от остър вирусен хепатит .....	стр. 46
Хронични хепатити В и С. Проследяване преди, по време и след проведено противовирусно лечение с пегилиран интерферон..	стр. 71
Чернодробна цироза .....	стр. 102
Дискусия .....	стр. 130
Изводи .....	стр. 136
Приноси с научно-приложен характер .....	стр. 138
Литература .....	стр. 139
Публикации .....	стр. 158

## Използвани съкращения

### На кирилица:

A2MГ – алфа2 – макроглобулин

АЛАТ – аланин аминотрансфераза,

анти НВс – антитела срещу хепатит В-вирусния сърцевинен, “core”-антиген

Аро А1 - аполипопротеин А1

АСАТ - аспартат аминотрансфераза

АФ – алкална фосфатаза

ГГТ – гама-глутамил трансфераза

ИгГ – имуноглобулин Г

ИгМ – имуноглобулин М

ИНР – (INR) Международно нормализирано съотношение

ИТМ – индекс на телесната маса

ЛДХ – лактат дехидрогеназа

ММР – матриксна металопротеиназа

ОСЖК общи серумни жлъчни киселини

РНК/ ДНК – рибонуклеинова киселина/ дезоксирибонуклеинова киселина

СБП – спонтанен бактериален перитонит

ТВО – траен вирусологичен отговор

Тр - тромбоцити

ТЧУ – тежест на чернодробното увреждане

ХК – хиалуронова киселина

ХПС - хепатопулмонален синдром

ХРС – хепаторенален синдром

ХХ-В – хроничен хепатит В

ХХ-С – хроничен хепатит С

ХЦР – хепатоцелуларният рак

## На латиница:

aPTT – активирано парциално тромбoplastиново време

cccDNA - ковалентно затворена кръгова ДНК

ChE – холинестераза

Child – Child-Turcotte-Pugh скор

CRP – С реактивен протеин

CYP – цитохром

DAA's – директно-действащи антивирусни средства

EASL – Европейска Асоциация за Изучаване на Черния Дроб

ECLIA – електрохемилюминисценция

ELISA – ензимно-свързан имуносорбентен анализ

HAI (histology activity index - индекс на хистологична (некроинфламаторна) активност по системата на Knodell

HAV – хепатитен А вирус

HAV RNA – хепатит А-вирусна РНК

HBeAg - антитела срещу хепатит В-вирусния "е"-антиген

HbSAg - повърхностен антиген на хепатитния В-вирус

HBV – хепатитен В вирус

HBV DNA – хепатит В-вирусна ДНК

HCV – хепатитен С вирус

HCV RNA – хепатит С-вирусна РНК

HIV – човешки имунодефицитен вирус

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

Min/ Max – минимална/ максимална стойност

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

PCR – полимеразна верижна реакция

PIIINP - аминотерминален пропептид на проколаген тип III

r – корелационен коефициент

RIA – радиоимуниен метод

SD – стандартно отклонение

TGF- $\beta$  – трансформиращ растежен фактор-бета

TIMP – тъкан инхибираща металопротеаза

WHO – Световна Здравна Организация

X – средно аритметично

YKL-40 – растежен фактор на клетките на съединителната тъкан

## Въведение

Черният дроб изпълнява изключително много функции, за характеризирането на които липсват задоволителни и еднозначни показатели. Стандартните маркери за оценка тежестта на чернодробната болест (билирубин, протромбиново време, серумен албумин и др.), избрани в следствие на различни проучвания, трябва да се разглеждат заедно, тъй като прогнозната стойност на всеки един от тях поотделно е по-малка от стойността при групирането им в индекси за тежест. Стойностите на различните лабораторни показатели не зависят единствено от чернодробната функция, което налага да се вземат предвид бъбречната функция, хранителния статус, наличието на съпътстващи заболявания и приемът на различни медикаменти. Различните създадени до момента функционални изследвания, оценяващи чернодробната функция, не са намерили широко клинично приложение. Ето защо, за да оценим екскреторната чернодробна функция изследвахме общите серумни жлъчни киселини.

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

## Литературен обзор

Голям спектър от чернодробни заболявания водят до нарушаване на чернодробната функция. Промени на различни лабораторни показатели наблюдаваме при целия спектър от заболявания, които засягат черния дроб. Част от тях са острите и хронични вирусни хепатити и чернодробна цироза с различна етиология.

### Остър хепатит А

Хепатит А е възпалително чернодробно заболяване, причинено от инфекция с вируса на хепатит А (HAV). HAV е едноверижен РНК вирус, за първи път идентифициран чрез електронна микроскопия през 1973 г. [Feinstone 1973]. Вирусът принадлежи към хепаднавируси род Picornaviridae.

Случаите на хепатит А не са клинично различни от другите видове остър вирусен хепатит. Диагнозата се поставя при откриване на HAV специфично антитяло (клас IgM). Допълнителни тестове включват обратна транскриптазна полимеразна верижна реакция (RT-PCR) за откриване на хепатит А вирусната РНК.

HAV инфекцията се среща повсеместно, спорадично или в огнища на епидемии. Случаите на HAV инфекция са около 1,4 милиона годишно в световен мащаб. HAV обикновено се предава по фекално-орален път [Lemon 1985]. По-често инфекция с HAV настъпва в области с по-нисък социално-икономически статус и по-лоши хигиенни условия [Jacobsen 2010].

Клиничната изява на HAV инфекцията варира значително, като се започне от асимптомни, субклинични инфекции, до такива с прояви на холестатичен хепатит или остра чернодробна недостатъчност [Bernal 2010]. За разлика от хепатит В и С, инфекцията с хепатит А не хронифицира.

По-малко от 1% от пациентите развиват чернодробна недостатъчност [Wasley 2006, Taylor 2006, Bianco 2003]. Вирусната инфекция протича по-тежко при възрастни, отколкото при деца, при които асимптомните форми са по-чести [Willner 1998]. Летален изход може да има в 0,1% от случаите на заболели деца, в 0,4% при пациенти между 15-39 години и в 1,1% при възрастни над 40 години [Lemon 1985]. С повишен риск за смъртен изход от А вирусна инфекция са и пациенти с подлежащо хронично чернодробно заболяване, поради което се препоръчва те да бъдат ваксинирани [Vento 1998, Sagnelli 2006, Acharya 2002].

Острата чернодробна недостатъчност, предизвикана от вируса на хепатит А, най-често има свръх остър или остър клиничен ход. При възрастни пациенти може да протече и подостро, което е свързано често с по-лоша прогноза [Taylor 2006].

## **Остър и хроничен хепатит В**

Хепатит В е възпалително чернодробно заболяване, причинено от инфекция с вируса на хепатит В (HBV).

HBV, открит от Blumberg през 1965, е вирус от рода Orthohepadnavirus, семейство Hepadnaviridae. Вирусната частица (вирион) се състои от външна липидна обвивка и нуклеокапсид съставен от протеини.

Нуклеокапсидът съдържа вирусната ДНК и ДНК полимеразата (обратна транскриптаза) [Locarnini 2004]. Външната обвивка съдържа протеини, които осигуряват свързването на вируса и навлизането му във възприемчивите клетки [Harrison 2009, Howard 1986].

Диагнозата и типът на инфекцията се определят от наличието в серума на повърхностен антиген (HBsAg), анти HBc антитяло – клас IgM или IgG, HBe антиген, анти HBe антитяло и вирусна HBV ДНК [Bonino 1987].

Приблизително една трета от населението на света има серологично доказана минала или настояща инфекция с вируса на хепатит В. На световно ниво носители на повърхностния HBV антиген (HBsAg) са 350-400 милиона души [Goldstein 2005]. Смъртността при HBsAg-положителни

пациенти е по-висока в сравнение с тази при общата популация (с 12,6 пъти поради хронични заболявания на черния дроб, с 15,9 пъти от хепатоцелуларен карцином и с 8,6 пъти от неходжкинов лимфом) [Montuclard 2015]. Въпреки наличието на ефективна ваксина и мощна антивирусна терапия, общата тежест на заболяванията свързани с хепатит В е все още значима [WHO 2016].

Хепатит В се предава вертикално или хоризонтално при контакт с кръв или други телесни течности на заразен човек. Честотата на инфекцията с HBV в България е между 5 и 7% [Кръстев 1998]. Болестта е причина за близо 30% от случаите на остра чернодробна недостатъчност в някои части на Европа и е основната причина за тези случаи в Азия, Субсахарска Африка, района на Амазонка и Южна Америка [Khuroo 2003, Bernal 2013, Escorsell 2007, Acharya 2002, Rantala 2008, Liaw 2010]. По-малко от 4% от случаите на остър хепатит В протичат като остра чернодробна недостатъчност, но смъртност е по-висока отколкото при хепатит А или Е [Khuroo 2003, Bianco 2003, Wai 2005]. Въвеждането на ваксина срещу хепатит В доведе до голямо намаление на заболеваемостта и на случаите на остра чернодробна недостатъчност и смърт от HBV [Daniels 2007, Rantala 2008].

Особено лоша е преживяемостта при реактивиране на инфекция с вируса на хепатит В при пациенти без установено предшестващо хронично чернодробно заболяване. Такива случаи се наблюдават при болни, провеждащи имunosупресивно лечение по повод на различни неоплазии. Идентифицирането на рисковите пациенти и започването на профилактично противовирусно лечение преди започване на химиотерапия, имунотерапия, или лечение с глюкокортикоиди е необходима профилактична мярка намаляваща смъртността [Torres 2012, Mindikoglu 2006, Katz 2008]

Клиничната проява на HBV инфекцията варира и при остро и при хронично заболяване. По време на острата фаза, можем да наблюдаваме субклиничен, аниктеричен или симптоматичен хепатит с иктер и в някои случаи фулминантен хепатит. При хронична инфекция може да не наблюдаваме никаква симптоматика (асимптомно носителство), или да

установим симптоми характерни за хроничен хепатит или вече разгърнати прояви на чернодробна цироза и хепатоцелуларен рак.

Инкубационният период е един до четири месеца. В продромалната фаза може да наблюдаваме фебрилитет, кожен обрив, болки в ставите и артрит. 70% от пациентите имат аниктеричен хепатит. Жълтеницата изчезва след един до три месеца, но при някои пациенти има оплаквания от умора и след нормализиране на серумните аминотрансферази.

В острата фаза АСАТ и АЛАТ може да достигнат стойности от над 25 пъти от горната референтна граница. Общият билирубин може да е нормален при значителна част от пациентите (над 70%). Нормализиране на АСАТ и АЛАТ може да се очаква в рамките на един до четири месеца.

Персистиращо увеличение на АЛАТ за повече от шест месеца показва прогресия към хроничен хепатит. При повечето пациенти с хроничен хепатит наблюдаваме леко до умерено повишение на серумните АСАТ и АЛАТ, като при активен хроничен хепатит стойностите им може да достигнат до 4 – 5 пъти над горната референтна граница [Кръстев 2010].

Хронифицирането на инфекцията зависи от възрастта на заразяване. То е около 5% при възрастни, 30–50% при децата, инфектирани преди 6 годишна възраст [WHO 2016] и до 90% ако инфекцията е придобита перинатално [Lok 2007, Ganem 2004, McMahon 1985].

Дълго се предполагаше, че пациенти, които се възстановяват от остър хепатит В, повече нямат вирус. Различни студии обаче показват, че дори при пациенти, с антитела срещу HBs Ag, HBV ДНК може да съществува през целия им живот под формата на ковалентно затворена кръгова ДНК (cccDNA) поддържана под контрол от Т клетъчния имунен отговор [Yotsuyanagi 1998, Guner 2011]. Това е причината имunosупресията да може да доведе до реактивиране на вируса, например след органна трансплантация или по време на химиотерапия.

Фулминантната чернодробна недостатъчност е рядка, според различни автори се среща при 0.1 до 1% от пациентите [Mohr 2016, Кръстев 1998]. Смята се, че състоянието се дължи на масивно имунно медирано

разрушаване на инфектираните хепатоцити. Това е причината при много от пациентите с фулминантен хепатит В да не се открива HBV ДНК при изявата на заболяването.

Антивирусно лечение при пациенти с остър хепатит В обикновено не се препоръчва, терапията е главно поддържаща. Антивирусно лечение с полимеразни инхибитори може да бъде обсъдено при тежко протичане или при наличие на подлежащо чернодробно заболяване и при имunosупресирани пациенти. Болните с фулминантна чернодробна недостатъчност са подходящи за чернодробна трансплантация [Kondili 2004, Tillmann 2006].

Тъй като клиничният ход варира, при отделните пациенти има големи различия в клиничното протичане и прогнозата. Рискът за смърт от усложнения на чернодробното заболяване е 40-50% при мъжете и 15% при жените [Mohr 2016]. Очакваната петгодишна прогресия [Fattovich 2008] е: от хроничен хепатит към цироза 10-20%, от компенсирана към декомпенсирана цироза 20-30%, от компенсирана цироза към хепатоцелуларен карцином 5-15% [Beasley 1988]. При компенсирана цироза се очаква пет годишна преживяемост в 85% от случаите, при декомпенсирана цироза едногодишна в 55-70% и петгодишна в 15-35%.

При навременно диагностициране на хроничната HBV инфекция прогресията на заболяването може да бъде забавена или спряна. Разполагаме с две основни групи медикаменти: интерферон алфа (класически или пегилиран) [Dienstag 2008] и полимеразни инхибитори (нуклеотидни и нуклеозидни аналози). Интерферонът има имуномодулиращ ефект, като по този начин контролира вирусното размножаване. Основната цел на интерфероновото лечение е да се предизвика дългосрочна ремисия при прилагане на медикамента за определен период от време. Лечението обикновено продължава до една година. Търсеният дългосрочен отговор е HBeAg сероконверсия или трайно ниска или неоткриваема HBV ДНК. При такива пациенти шансът за загуба на HBsAg при дългосрочно проследяване е сравнително по-висок. Пациентите с декомпенсирана чернодробна цироза не са показани за лечение с пегилиран интерферон.

Полимеразните инхибитори (нуклеотидни и нуклеозидни аналози) директно потискат размножаването на HBV. За поддържане на негативна вирусна репликация, при тях се налага дългосрочно лечение. При прекратяване на приема им или развитие на резистентност може да се наблюдава обостряне на хепатита, включително развитие на остра чернодробна недостатъчност, която при пациенти с чернодробна цироза може да доведе и до летален изход [Krastev 2006]. Одобрените за лечение на хронична инфекция с хепатит В медикаменти са нуклеозидните аналози Ламивудин, Телбивудин, Ентекавир и нуклеотидните аналози Адефовир и Тенофовир. Развитието на резистентност към Ламивудин е висока – в до 70% от пациентите на четвъртата година от лечението. Предимства са ниската му цена и достъпността, ето защо все още се прилага като първи избор на терапия при избрани пациенти. Приложението на Адефовир не се препоръчва предвид ниската му генетична бариера. Последните години като първа линия на терапия се налагат Тенофовир и Ентекавир. Ограничение при последния е възможността за развитие на резистентност към лечението при пациенти получавали Ламивудин, предимство – липсата на нефротоксичност.

Разработени са схеми на лечение, при които интерферон се прилага в по-ниски дози или секвенционирано, както и с поддържащо циклично прилагане на интерферон или адювантна терапия с имуномодулатори при прием на полимеразни инхибитори [Желев 2010, Желев 2004, Krastev 2015, Николова 2015, Krastev 2005, Krastev 1999, Krastev 1998] .

Индикациите за лечение на хроничен вирусен хепатит В са: наличие на некроинфламаторна активност (АЛАТ над 2 пъти над горна референтна граница), HBV ДНК над 10 000 cp/ ml, хистологични белези за средно или изразено чернодробно възпаление и/ или фиброза оценени по METAVIR [EASL 2012, Lai 2007, Alberti 2011, Terrault 2016]. Пациентите с чернодробна цироза са показани за лечение, независимо от нивото на вирусна репликация.

Провежданото лечение се смята за ефективно, ако на трети месец от началото на противовирусната терапия нивото на HBV ДНК е спаднало с поне 1 log<sub>10</sub> в сравнение с изходното.

Лечението с нуклеозиден или нуклеотиден аналог може да бъде безопасно прекратено при пациенти със загуба на HBsAg и сероконверсия към анти HBs, което е наблюдавано в около 5% от пациентите, дългосрочно лекувани с нуклеотиден или нуклеозиден аналог [Chen 2014, Nikolova 2015].

## **Хроничен хепатит С**

Хепатит С е възпалително чернодробно заболяване, причинено от инфекция с вируса на хепатит С (HCV). HCV е малък, обвит, едноверижен РНК вирус открит през 1989 година и идентифициран като причинител на нито-А нито-В вирусната инфекция на черния дроб. Принадлежи към род *Hepacivirus*, семейство *Flaviviridae*. Изолирани са 6 генотипа [Nakano 2011, Simmonds 1993], които се разделят на подгенотипове [Ohno 2007]. Идентифицирането им има отношение към избора на лечение поради различната чувствителност към различните режими.

Между 130-200 милиона души в световен мащаб са заразени с хепатит С. В България антитела срещу HCV има при 70% от болните с хемофилия [Кръстев 1998]. Приблизително 700 000 души умират всяка година от свързани с HCV чернодробни заболявания [WHO 2015, Lozano 2012]. Над 340 000 смъртни случаи, дължащи се на рак на черния дроб и над 350 000, поради чернодробна цироза с С вирусна етиология са настъпили през 2013 [GBD 2013].

Имунопрофилактика срещу хепатит С не съществува [Webster 2015] и въпреки наличието на нови, високо ефективни (над 90%) режими за лечение, С вирусната инфекция все още е значим проблем на световно ниво.

Предаването на инфекцията се осъществява основно по кръвен път. Рискови групи са лица, които употребяват наркотици, здравен персонал (поради риск от наранявания) и пациенти, нуждаещи се от преливане на кръвни продукти. Диагнозата се поставя при наличие на анти HCV антитела и на HCV РНК.

Остри симптоми при хепатит С инфекция се наблюдават в 15% от случаите [Webster 2015]. Проявите не са специфични, може да се наблюдават загуба на апетит, умора, гадене, мускулни и ставни болки, загуба на тегло, рядко се стига до остра чернодробна недостатъчност [Bailey 2010].

Между 70 и 80% от заразените възрастни лица имат HCV РНК шест месеца след откриването на болестта и развиват хронична инфекция [Кръстев 1998, Nelson 2011]. Хроничният хепатит С може да се прояви с наличие на умора и леки когнитивни разстройства [Forton 2005] или да протича безсимптомно. Чернодробните ензими може да са в референтни граници в до 50% от болните, при хроничен активен хепатит трансаминазите може да достигнат стойности 4 – 5 пъти над горната референтна граница. Нелекувани, за 20 г. 20 до 50% от пациентите с хронична С вирусна инфекция развиват чернодробна цироза или рак на черния дроб [Rosen 2011]. При хистологично изследване на асимптомни носители (диагностицирани при кръводаряване) в над 70% от случаите се установяват хроничен хепатит или цироза.

Чернодробна стеатоза се среща в около половината от инфектираните, обикновено преди да има развита чернодробна цироза [Paradis 2008, Антонов 2010]. При пациентите с хронична С вирусна инфекция е описано и наличие на инсулинова резистентност [Marinova 2012, 2014, El-Zayadi 2008]. В световен мащаб хепатит С е причина за 27% от случаите на цироза и 25% от тези на хепатоцелуларен карцином [Alter 2007].

При навременно диагностициране на хроничната HCV инфекция прогресията на заболяването може да бъде забавена или спряна. Доскоро „стандартното“ лечение с пегилиран интерферон и рибавирин не беше показано при пациенти с декомпенсирана чернодробна цироза.

Развитието в лечението на хроничния хепатит С е голямо. От началото на 90-те години започва приложението на стандартен интерферон с ефективност на терапията до 7%. През 1998 към терапията се прибавя рибавирин с ефективност до 40%, през 2001 се въвежда пегилиран интерферон и се наблюдава повишаване на ТВО до 50%, както и по-голямо потискане на хематопоезата [Антонов 2010]. През 2011 започва

прилагането на първо поколение протеазни инхибитори Восепrevir и Telaprevir, последвани от Simeprevir, а през 2013 и на полимеразния инхибитор Sofosbuvir. Прибавянето им към терапията с пегилиран интерферон и рибавирин води до увеличаване на излекуваните съответно до 80% и 90%, потвърдено и от българския опит [Желева 2016]. В периода 2014 – 2015 г. се въведоха безинтерферонови режими, които са ефективни в близо 100% от лекуваните. Те вече може да бъдат приложени и при пациенти с по-напреднало чернодробно заболяване, при които етиологично лечение по-рано не бе възможно [EASL 2016].

Целта на лечението е окончателно отстраняване на вируса на хепатит С от организма. Смята се, че това е постигнато, ако HCV РНК остава негативна шест месеца след края на лечението (траен вирусологичен отговор, ТВО). През 2011 се приема, че отчитането на вирусологичен отговор 12 седмици след края на лечението също е приложимо, тъй като рецидивите обикновено се появяват в този период. Описани са, обаче, редки случаи, при които рецидив се наблюдава и 24 седмици след края на лечението [Swain 2010, Manns 2013].

При съвременните терапевтични схеми с директни антивирусни средства (DAA), наличие на недоловима HCV РНК четири седмици след края на лечението е показател за излекуване [Bernstein 2014].

Прогнозите са, че увеличаването на ТВО благодарение на новите прерорални медикаменти ще доведе до намаляване на хепатоцелуларния карцином и на пациентите с компенсирани и декомпенсирани цироза. Случаите на летален изход свързан с чернодробни заболявания ще намалееят със 75% в следващите 15 години [Wedemeyer 2014]. Скорешни данни показват, че пациентите с ТВО имат продължителност на живота подобна на тази на общата популация [van der Meer 2014]. При пациенти с декомпенсирани чернодробна цироза, ТВО може да намали необходимостта от чернодробна трансплантация [Deterding 2015]. Интерфероновото лечение може да подобри симптомите на други, свързани с хепатит С състояния (криоглобулинемия, неходжкинов лимфом, мембранопротрофиеративен гломерулонефрит или порфирия

кутанеа тарда), дори и да не е постигнат ТВО [Antonov 1996, Zignego 2007, Maasoumy 2013].

## **Чернодробна цироза**

Чернодробната цироза е краен стадий в развитието на всички хронични чернодробни заболявания. Тя е дифузно заболяване на черния дроб, при което се наблюдават фиброзни промени, водещи до образуване на съединително-тъканни септи, регенераторни възли и нарушаване на съдовата архитектура на черния дроб [Anthony 1977]. По етиология се подразделя на постхепатитна, алкохолна, билиарна (първична, вторична), автоимунна, метаболитна (хемохроматоза, болест на Уилсон, алфа1 – антитрипсинов дефицит, порфирия), застойна (при сърдечна недостатъчност, съдови заболявания на черния дроб), токсична, развила се на фона на метаболитен синдром, криптогенна.

Най-чести причини за развитие на чернодробна цироза в България са хроничните вирусни хепатити и алкохолната злоупотреба. Мъжете са засегнати 2 пъти по-често от жените.

Два основни синдрома наблюдаваме при чернодробна цироза: портална хипертония и чернодробна недостатъчност. В началото цирозата може да протича безсимптомно и да бъде доказана единствено при проведено хистологично изследване или заподозряна поради установяване на отклонения в лабораторните показатели. Показано е, че тромбоцитопения ( $Tr < 100\ 000 / mm^3$ ) при пациенти с хронична С вирусна инфекция говори за прогресия до чернодробна цироза [Poynard 1997]. Клинични прояви наблюдаваме, когато чернодробната функция е значително нарушена. За декомпенсация на болестта говорим, когато се развие което и да е от следните усложнения: жълтеница, кръвоизлив от варици на хранопровода, асцит, портална енцефалопатия. Може да наблюдаваме и хепато-ренален или хепатопулмонален синдром, първичен чернодробен рак като първа изява на заболяването.

Промени може да има в стойностите на билирубин, аминотрансферази, холестазни ензими, албумин, протромбиново време. Възможно е

лабораторно да се установи нарушение на бъбречната функция, диселектролитемия. Промените в кръвната картина може да се дължат на хиперспленен синдром, на кръвозагуба при портална гастропатия или да са свързани с ексцесивна алкохолна консумация. Имуноглобулините може да са повишени. При част от пациентите се наблюдават повишени стойности на общи серумни жлъчни киселини.

Ехографското изследване позволява визуализирането на промените на черния дроб при цироза – визуализират се дялова диспропорция, промени в обема на черния дроб, наличие на портална хипертония (Доплер), наличие на асцит или на огнищни лезии.

Чернодробна биопсия обикновено е показана само в компенсирания стадий на чернодробна цироза, при необходимост от диагностично уточняване и/ или определяне на по-нататъшното терапевтично поведение.

Ако чернодробното увреждане не може да бъде спряно, прогнозата е лоша. Чернодробната цироза е третата водеща причина за смърт при хората на възраст между 25 и 65 години, след сърдечно-съдовите и ракови заболявания. Проучване при пациенти с чернодробна цироза с алкохолна генеза показва, че повече от 50% от болните, които имат само цироза и две трети от тези с цироза и активен алкохолен хепатит са починали в рамките на 4 годишно проследяване [Chedid 1991].

Жълтеницата е резултат от чернодробна недостатъчност, която не винаги е обратима, въпреки идентифициране и терапевтично въздействие върху преципитиращия или етиологичен фактор. Останалите усложнения на чернодробната цироза се дължат на комбинацията от чернодробна недостатъчност и портална хипертония (асцит) или са следствие главно на порталната хипертония и хипердинамичната циркулация.

Варици на хранопровода или стомаха се намират при около 50% от пациентите с цироза и наличието им има връзка с тежестта на чернодробното заболяване. Докато при Child A варици има в около 40% от пациентите, при Child C се откриват в около 85% [Pagliaro 1994]. От 25%

до 30 % от пациентите с варици ще направят кръвоизлив в рамките на 2 години. Смъртността след такъв е до 25% - 30 % [Park 2004]. Факторите, които определят кои пациенти са с висок риск от кървене са, размерите на вариците, наличие на червени петна и тежестта на чернодробна недостатъчност [Broschi 1988]. Резултати от различни проучвания показват, че приложението на неселективни  $\beta$ -блокери е ефективна профилактична мярка. Тя предотвратява първо варикозно кървене и намалява броя на свързаните с него летални изходи при пациенти с чернодробна цироза, независимо от наличие или не на асцит или степента на чернодробна дисфункция [D'Amico 1999, Poynard 1991]. Ендоскопско лигиране е показано както за първична профилактика при противопоказания за приложение на  $\beta$ -блокери или допълнение към последните, така и като терапевтична мярка при кръвоизлив от варици на хранопровода [Albillos 2007, Villanueva 2008].

Събирането на асцитна течност се свързва най-често с чернодробна цироза и е най-честото ѝ усложнение. Туморни заболявания, сърдечна недостатъчност, туберкулоза, панкреатит, бъбречна недостатъчност и др. може да са причина за асцит [Caldwell 1999]. Появата му при чернодробно болни е маркер за влошаване на заболяването. В 50% от случаите пациентите с асцит ще починат в рамките на 2 години от появата му [D'Amico 1986].

Целите на лечението са симптоматично облекчаване на пациента, отстраняване на етиологичния фактор и/ или корекция на натриевата задръжка, порталната хипертония, профилактика и лечение на усложненията.

Рефрактерният асцит се определя като задръжка на течности, която не се повлиява от бедна на натрий диета и високи дози диуретици. Може да се касае за недостатъчно въздействие на диетата и приема на максимални дневни дози диуретици - 400 мг спиронолактон и 160 мг фуросемид, както и за асцит, който не може да бъде лекуван или рецидивира поради развитие на усложнения на диуретичната терапия, които изключват използването на ефективни дози [Arroyo 1996]. Развитието на рефрактерен асцит се свързва със смъртност от 50% в рамките на 6 месеца.

Спонтанният бактериален перитонит (СБП) е инфекция на асцитната течност без видим източник в коремната кухина. Това е усложнение, което се среща при пациенти с чернодробна цироза и асцит, 10% до 25% от тях ще имат поне един епизод на СБП в рамките на една година. СБП се установява в до 20% от пациентите с цироза при приемане в лечебно заведение по повод остър кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт [Bleichner 1986].

Диагнозата се поставя при наличие на над 250/ mm<sup>3</sup> неутрофили в асцитната течност, при липса на перфорация. Бактериален причинител се изолира в под 30% от изследваните лица, в 60% от случаите се касае за Грам отрицателни микроорганизми [Runyon 1988] и в около 25% за Грам положителни.

СБП е най-честата инфекция при пациенти с цироза и асцит. Симптомите най-често са повишена температура и коремна болка. Може да се наблюдават влошаването на чернодробна енцефалопатия, илеус и шок. Предвид задълбочаване на циркулаторните нарушения при пациенти с цироза може да доведе и до рецидивиращи кръвоизливи и развитие на хепато-ренален синдром.

Въпреки включването към терапията на ефективни и безопасни антибиотици, предвид тежкото състояние на болните, смъртността е между 20% и 40%. При оцелелите след СБП пациенти, едно- и двугодишната смъртност е приблизително 70% и 80% [Alaniz 2009]. Без профилактично лечение рецидивите на СБП в рамките на първата година са между 40% и 70%. Първи избор за профилактика на СБП може да бъде Norfloxacin 400 мг дневно. При дългата му употреба се намалява честотата на рецидивите до 20% [Such 1998].

Хепатореналният синдром (ХРС) се характеризира с развитието на функционална бъбречна недостатъчност при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и/ или асцит. Различават се две форми. Бързо прогресиращата форма е свързана със смъртност от над 90%, когато няма възможност за провеждане на чернодробна трансплантация. Втората форма има по-бавно прогресиращ ход.

Развитието на бъбречна недостатъчност при пациенти с чернодробна цироза изисква незабавно търсене на потенциално обратими

преципитиращи фактори. Такива са хиповолемия, инфекция на пикочните пътища, обструктивна уропатия, както и първично бъбречно заболяване. Трябва да бъдат изключени сепсис и СБП. Приложението на диуретици следва да са спрени до изключване на наличие на хиповолемия. Обикновено се прави тест с инфузия на физиологичен разтвор, с или без приложение на албумин. Лечението на ХРС е основно поддържащо, включва прилагане на албумин и на вазоактивни субстанции [Gulberg 1999]. Ролята на диализата е предимно допълваща за тези пациенти, които са включени в листа за трансплантация на черен дроб.

Чернодробната трансплантация е най-добрият избор при лечение на пациенти с ХРС, тъй като коригира както бъбречната, така и чернодробната функция на пациентите. Преживяемостта е над 60% за 3 години [Gonwa 1996].

Чернодробната енцефалопатия е едно от добре известните усложнения на чернодробната цироза, около 30% от пациентите умират при развитие на чернодробна кома.

Диагнозата се поставя въз основа на клиничната картина при пациенти с документирано хронично чернодробно заболяване, при липса на първично неврологично състояние [Ferenci 2002]. Наблюдаваме постепенно нарушаване на съзнанието (от летаргия до сънливост, в последствие ступор и в крайния стадий кома), намаляване на интелектуалните способности (съждения, ориентация), и неврологични симптоми (флапинг тремор). При наличие на симптоми клиничната диагноза не е трудна, но при 50% до 80% от пациентите с цироза може да има субклинична форма.

Патогенезата на чернодробната енцефалопатия е многофакторна, въпреки че най-често изглежда се дължи на абнормални нива на амоняк. Терапията включва навременно разпознаване и корекция на преципитиращите фактори. Терапията включва приложение на нерезорбируем дизахарид (лактолоза). Използването на антибиотици също е показало полза при пациенти, които не се повлияват от прием на лактулоза [Cordoba 1997]. Ограничение на количеството на приеманите белтъци е ефективно, но може да бъде приложено краткосрочно, тъй като влошава вече нарушения нутриционен статус на пациентите.

Хепатопулмонален синдром (ХПС) се наблюдава при приблизително 5% от пациентите с чернодробна цироза. За поставяне на диагнозата е необходимо да има наличие на хронично чернодробно заболяване, хипоксемия, увеличаване на алвеоло-артериалния градиент на кислорода и белодробна вазодилатация. Диагнозата може да се постави чрез визуализиране на белодробна вазодилатация и наличие на шънтове при контрастна ехокардиография и / или белодробна сцинтиграфия.

Независимо от тежестта на чернодробна недостатъчност, появата на ХПС при пациенти с чернодробна цироза е с лоша прогноза [Schenk 2003]. При наличие на ХПС едногодишната преживяемост е около 40%, докато при пациенти с цироза без ХПС същата е около 70%. Естественият ход на ХПС се характеризира с прогресивно влошаване на хипоксемията. Лечението се състои в непрекъсната кислородотерапия. Няма специфично и ефективно фармакологично лечение. Чернодробната трансплантация е единственото куративно лечение на ХПС [Swanson 2005].

Хепатоцелуларният рак (ХЦР) представлява над 90% от първичните чернодробни тумори. Той е пети по честота тумор на световно ниво и на трето място по предизвикана смъртност [Jemal 2011]. Честотата му се увеличава постепенно с напредването на възрастта във всички групи от населението [El-Serag 1999]. Среща се между 2 и 3 пъти по-често при мъже отколкото при жени. Честотата му корелира с носителството на HBs Ag.

Хепатоцелуларният рак има ясно географско разпределение. Най-висока е заболяемостта в Източна Азия, Субсахариална Африка, и Меланезия, където се регистрират около 85% от случаите [Parkin 2005]. През 2008 честотата в България е 2,2 на 100 000 жени и 5,6 на 100 000 мъже [Ferlay 2010].

В 60 до 90% се развива на база на чернодробна цироза независимо от етиологията ѝ. Рискът е по-висок при пациенти с вирусен хепатит. Като цяло, една трета от пациентите с цироза ще развият първичен

чернодробен рак [Sangiovanni 2006]. Между 1% и 8% от пациентите с цирроза годишно развиват ХЦР [Ioannou 2007].

Тъй като ХЦР се развива предимно при пациенти с чернодробна цирроза, прогнозата и лечението не се определят единствено от тумора, но също така и от тежестта на чернодробната болест и усложненията ѝ (портална хипертония, асцит, кръвоизливи от варици на хранопровода) [EASL-EORTC 2012, CLIP 1998, Cabibbo 2010, Bosch 2000]. Предвид наличието на цирроза, някои от терапевтичните варианти може да не са подходящи за болните, тъй като при тях се отстранява или разрушава и нетуморна тъкан (резекция, трансартериална хемоемболизация), което може да доведе до чернодробна недостатъчност. В група български пациенти с чернодробен рак, лекувани чрез емболизация, е наблюдавана декомпенсация на чернодробната цирроза след манипулацията в 20% от случаите [Томов 2016].

## **Лабораторни тестове**

В диагностиката и за оценка на чернодробните заболявания се използват различни лабораторни тестове.

Стандартни биохимични показатели са билирубин, аминотрансферази, холестазни ензими, албумин, протромбиново време. Те позволяват идентифицирането на чернодробните заболявания, полезни са за ориентиране към предполагаема диагноза и за проследяване ефективността на провеждано лечение.

Различни серологични и имунологични тестове позволяват идентифициране на етиологичния причинител на чернодробната болест (вирусни маркери, имуноглобулини и автоантитела). Наличие на положителни резултати за вирусен хепатит налага и количествено определяне на вирусната РНК/ ДНК чрез PCR.

Последните години нараства интересът към различни „специални“ тестове, които отразяват възпалението и фиброгенезата в черния дроб

(PIIINP, аполипопротеин-А1, алфа-2 макроглобулин, хиалуронова киселина, феритин), както и комбинирането на някои от тях в индекси, отразяващи индиректно чернодробната фиброза и възпаление.

### **Неинвазивни скорове за фиброза (серумни маркери)**

Чернодробната фиброза и цироза представляват различни етапи в развитието на чернодробните заболявания и се характеризират с увеличаване на колагена и други матрични протеини в черния дроб, което нарушава структурата и функцията му. Фиброзата е резултат от процеса на „засдравяване“ в отговор на хронично или повтарящо се увреждане. Засдравяването е неразделна част от процеса на възпаление и възстановяване: то е динамично и е възможно да протече без образуване на цикатрикс. Прекратяването на вредното въздействие може да позволи ремоделиране на фибриларния матрикс. Спонтанно обратно развитие на фиброзата след отстраняване вредното въздействие може да доведе до възстановяване на архитектурата на черния дроб до състояние близо до нормалното. До момента е неизвестно дали при цироза може да се наблюдава пълно възстановяване.

Изследвана е приложимостта на много от сурогатните маркери за фиброза при диагностика и оценка на чернодробната фиброза, предимно при пациенти с хроничен хепатит С. Такива параметри са серумна хиалуронова киселина (ХК), проколаген III N-пептид (PIIINP), ламинин, тип IV колаген, матриксна металопротеиназа (MMP), тъкан инхибираща металопротеаза-1 (TIMP), трансформиращ растежен фактор-бета (TGF-бета), YKL-40 (растежен фактор на клетките на съединителната тъкан), протромбинов индекс, брой тромбоцити, и отношението на аспартат аминотрансфераза (АСАТ) / аланин аминотрансфераза (АЛАТ). От клинична гледна точка, тези маркери, когато се използват самостоятелно, са с ограничена възможност за диагностика на "клинично значима" фиброза (т.е. F2 или повече по METAVIR).

### **Алфа-2 макроглобулин**

A2MG е гликопротеин, който се открива в плазмата и екстрацелуларното пространство. Синтезира се главно в черния дроб от хепатицити и

стелатни клетки, но също и макрофаги, фибробласти и адренкортикални клетки [Armstrong 1999].

A2MG действа като антипротеаза. Блокира плазмина и каликреина и по този начин инхибира фибринолизата, също така блокира и тромбина, трипсина и различни колагенази [Feige 1996]. A2MG също така може да изпълнява функция на транспортен белтък, като се свързва с множество растежни фактори и цитокини.

A2MG зависи от степента на фиброза и фиброгенеза, както и от наличие на чернодробна увреда [Кръстев 1978, Кръстев 1988, Atanasova 2015].

Чернодробните и серумните му нива се повишават в среда, където има засилена фиброгенеза. Когато има чернодробно възпаление или увреда, повишаването на A2MG инхибира катаболизма на матриксни протеини и така спомага фиброгенезата [Kawser 1998]. Серумните нива на A2MG нарастват съответно със стадия на фиброзата [Naveau 1994].

Атанасова потвърждава ролята му като удобен серумен биомаркер за оценка на активност, фиброгенеза и фиброза при пациенти с хроничен хепатит С [Атанасова 2016].

### **Хаптоглобин**

Хаптоглобинът е алфа-2 глобулин. Той е транспортен и острофазов протеин, който се синтезира в хепатоцитите и чиято концентрация се повишава при различни възпалителни състояния. Той свързва хемоглобина в стабилен хаптоглобин-хемоглобинов комплекс в случаите на патологично повишена интраваскуларна хемолиза. Спадът на нивата му е показател за степента на интраваскуларна хемолиза [Louagie 1996, Wick 1996]. Хаптоглобинът има също антиоксидантни и имуномодулиращи свойства [Bowman 1982]. Понижава се при чернодробна фиброза [Gangadharan 2007] и участва в комплексни системи за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза: FibroTest [Imbert-Bismut 2001]; SOS FS [Косева 2007]).

### **Аминотерминален пропептид на проколаген тип III / PIIINP/**

Аминотерминалният пропептид на проколаген тип III е един от най-проучваните серумни маркери за фиброза [Rohde 1979]. PIIINP е

индикатор, както за синтеза, така и за разграждането на колаген тип III. Установена е корелация между PIIINP и чернодробната фиброза, определена чрез полуколичествени хистологични методи при животински модели и при хора [Gabrielli 1997]. Повишени нива на PIIINP се установяват при пациенти с чернодробна фиброза с различна етиология [Guechot 1996]. Остри възпалителни процеси и тъканна некроза от извънчернодробен произход също могат да повишат нивото му.

### **Хиалуронова киселина /ХК/**

ХК е глюкозааминогликан, който се продуцира от фибробластите в цялото тяло. Разгражда се основно от синусоидалните ендотелни клетки. Корелира с нивото на фиброза при хронични вирусни хепатити [McHutchinson 2000, Montazeri 2005] и при пациенти с алкохолно чернодробно засягане [Pares1996]. Има проучване, в което е показана роля на предсказващ фактор за ефекта от лечение с интерферон при хроничен хепатит С [Matsunaga 1994]

### **Аполипопротеин А1**

Аполипопротеин А1 (Аро А1) е главният протеинов компонент на HDL в плазмата. Хиломикроните, секретирани от чревните ентероцити, също съдържат Аро А1. Той е кофактор на лецитин холестерол-ацил-трансферазата, която е отговорна за образуването на повечето плазмени холестеролови естери. Аро А1 също се изолира като простаглицин (PGI<sub>2</sub>) стабилизиращ фактор и може да има антиагрегантен ефект. [Yui 1988] Дефекти в гена, който го кодира, се свързват с дефицит на HDL, включително с фамилен алфа-липопротеинов дефицит (болест на Танжер), както и със системна амилоидоза. Някои проучвания показват, че намаляването на Аро А1 е серумен и тъканен маркер за чернодробна фиброза независимо от стеатоза, алкохолен хепатит, чернодробни функционални тестове, и хранителни параметри [Bedossa 1989].

## Скорове за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза

Ограниченията на отделни параметри да оценят чернодробната фиброза са довели до разработването на алгоритми или индекси от панели с маркери, които значително подобряват диагностичната точност:

- Imbert-Bismut и колеги са първите, които предлагат индекс, базиран на математическа формула, съчетаваща 5 променливи: общия билирубин, гама-GT, хаптоглобин, алфа 2-макроглобулин, и аполипопротеин А1. Резултатите от този тест, известен като FibroTest (BioPredictive; Париж, Франция), се оценяват от 0 до 1 [Imbert-Bismut 2001]
- Форнс и колеги показват индекс на фиброза, основан на възраст, брой на тромбоцитите, гама-GT и холестерол. По-ниската гранична стойност (4.2) е с отрицателна прогностична стойност 96% за изключване на значима фиброза, докато горната (6.9) е с 66% положителна прогностична стойност за диагностициране на значителна фиброза [Forns 2002].
- Отношението на AST към тромбоцити (APRI) е друг прост инструмент и се основава на измерване на AST и броя на тромбоцитите. Пациентите с и без значителна фиброза може да бъдат идентифицирани с негативна или позитивна педиктивна стойност от съответно 86% и 88%.
- FibroSpect (Prometheus Laboratories Inc .; Сан Диего, Калифорния): панел от три маркера (хиалуронова киселина, TIMP-1 и алфа 2-макроглобулин), който диференцира пациентите с хроничен вирусен хепатит С с умерена или тежка фиброза от тези, които нямат фиброза или имат само нейна лека форма. Точно разграничаване между стadiите не е възможно.
- SUD-скор: при прилагане на множествен логистичен регресионен анализ върху 35 клинични и лабораторни параметри на 18 показателя, свързани с тежка фиброза, следните пет биват

идентифицирани като независими предиктори на значима фиброза: възраст, АСАТ, общ холестерол, инсулинова резистентност и консумация на алкохол [Sud 2004].

- Leroy скор е инструмент, базиран на оценката на серумните нива на хиалуронова киселина (НА), РІІІNР, MMP-1, MMP-2, MMP-9 и техните инхибитори TIMP-1 и TIMP-2. В изследванията серумните нива на ХК, РІІІNР, TIMP-1 и TIMP-2 серумните нива са значително по-високи при пациенти в сравнение с контролите. MMP-2, TIMP-1, ХК, РІІІNР, MMP-1 и MMP-9 корелират значимо с фиброзата. При прилагане на мултивариантен анализ, само РІІІNР и MMP-1 са независимо свързани с фиброза, и се комбинират като се използва уравнението на модела на логистична регресия [Leroy 2004].
- European Liver Fibrosis (*ELF*) скор взема под внимание възраст, хиалуронова киселина, РІІІNР, и TIMP-1. Тази комбинация от параметри е проспективно валидирана [Rosenberg 2004]
- SHASTA индекс включва серумните ХК, албумин и АСТ и точно стадира лека и напреднала фиброза при пациенти, коинфектирани с HIV и HCV [Kelleher 2005].
- Хиалуроновата киселина (ХК), ламинин (LM), тип IV колаген (C-IV), РІІІNР +/- TGF-бета заемат основно място в различни проучвания по темата в Китай.
- Съществуват и други скорови системи като HALT-C, HUI, Fibro-index, Hepascore, SOS FS [Косева 2007]

Диагностичната сила на тези индекси като цяло е добра, но след сравняване с чернодробна биопсия се оказва, че голяма част от пациентите не са били акуратно класифицирани. Друго ограничение на тези маркери е, че нито един не е специфичен за черния дроб и те могат да бъдат повлияни от други фактори. Освен това, в клиничната практика, възпроизводимостта в измерването на някои параметри, като нивата на АСТ или броят на тромбоцитите, е под въпрос.

## Феритин

Серумните маркери на желязния метаболизъм обикновено са повишени при хронична HCV инфекция [Corengia 2005, Silva 2005, Theurl 2004]. Вирусната репликация и съпътстваща некроинфламаторна активност са считани за най-важните причини за биохимичния и тъканен желязен излишък. Смята се, че вирусната инфекция самостоятелно или чрез активация на цитокини може да модифицира желязния транспорт и метаболизъм в хепатоцитите. Експериментални и клинични данни сочат, че желязният излишък може да засили чернодробното увреждане при пациенти с HCV, повишавайки риска от чернодробна фиброза и цироза, да подпомогне развитието на хепатоцелуларен карцином и да предотврати постигането на траен вирусологичен отговор към антивирусната терапия с пегилиран интерферон и рибавирин.

Феритинът е вътреклетъчен протеин, който съхранява желязо и го освобождава по контролиран начин. Протеинът се произвежда от почти всички живи организми. При хората той действа като буфер в метаболзма на желязото. Нивата на феритин обикновено имат пряка връзка с общото количество на желязо в организма, но може да бъдат завишени в случаи на хронични възпалителни заболявания (острофазов белтък) и при хемолиза [Barcellini 2015, Vrabec 1990]. Известно е, че при някои чернодробни болести се натрупва желязо в черния дроб, което допълнително го уврежда. Продължава изследването на желязната обмяна при чернодробни болести, както на обичайните желязо и трансферин, така и на хепсидин и феритин, особено при хронична HCV инфекция [Радичева 2013, Corengia 2005, Silva 2005, Theurl 2004]. Смята се, че хроничното носителство на вирус С, самостоятелно, или чрез активация на цитокини може да модифицира желязния транспорт и метаболизъм в хепатоцитите, както и че ефективността на лечението е по-ниска при по-високи нива на феритина в серума [Ackerman 2011, Barut 2012, Distantе 2002]. През 2002 Stam и сътрудници показват, че интерферон-алфа предизвиква значително увеличаване на феритин, при съпътстващо намаление на CRP и без промяна в албумина, което предполага специфична роля на интерферон-алфа в синтеза или секрецията на феритин [Stam 2002].

## Жлъчни киселини

Жлъчните киселини (ЖК) са основните органични вещества в жлъчката и имат важни функции в черния дроб и червата (метаболизъм на холестерола, абсорбция на витамини и мазнини).

Около 50% от холестерола в организма се метаболизира чрез превръщането му в жлъчни киселини. ЖК от своя страна са отговорни за 40% от отделения чрез изпражненията холестерол [Chiang 1998].

Първичните жлъчни киселини (холат и ксеноеоксихолат) се синтезират в черния дроб и се складират в жлъчния мехур. При поглъщане на богата на мазнини храна, те се отделят в дванадесетопръстника. В червата жлъчните киселини се метаболизират от бактерии до по-хидрофобни подвидове чрез дехидроксилиране, при което се получават вторични жлъчни киселини (деоксихолат и литохолат) и / или чрез деконюгиране на хидрофилни групи (например, аминокиселини) [Trottier 2011, Mouzaki 2013, Ridlon 2006]. В крайна сметка жлъчните киселини се реабсорбират и връщат до черния дроб, за да се повтори високо ефективният и точно регулиран ентерохепатален цикъл. В допълнение към чревния метаболизъм от бактерии, първичните и вторични жлъчни киселини могат да бъдат променяни с добавяне на хидрофилни групи в черния дроб, които включват хидроксилни (хиохолат, мурихолат и хиоеоксихолат ) и / или аминокиселинни остатъци (таурин или глицин) [Hofmann 1999]. Важно е, че натрупването на жлъчни киселини в хепатоцити може да доведе до цитотоксичност чрез индуциране на митохондриална дисфункция и образуването на реактивни кислородни радикали, което в крайна сметка води до апоптоза или некроза [Attili 1986]. Като цяло, по-хидрофобните жлъчни киселини имат по-изразен цитотоксичен ефект. [Perez 2009] Жлъчните киселини могат да нарушат и целостта на клетъчните мембрани чрез техния детергентен ефект върху липидните компоненти. Това налага прецизна регулация на синтеза им, за да се предотврати увреждане на биологични мембрани и поддържане на мембранна структура и функция.

При хората най-разпространени са първичните ЖК холева и хенодезоксихолева киселина и вторичните ЖК деоксихолева и литохолева

киселина. Малки количества от други вторични ЖК като урсоедехолиева киселина, използвани понастоящем при лечението на холестатични чернодробни заболявания, също се намират в човешкия жлъчен пул [Paumgartner 2002, Puhl 2006].

Определянето на общи серумни жлъчни киселини може да служи за оценка на депурационната функция на черния дроб. Съществува и метод за оценка на билиарната транспортна функция, който се основава на промените в концентрациите на маркирана с флуоресцин жлъчна сол [de Mey 2015].

Има данни и за инхибиране на индуцирани от интерферона антивирусни протеини в хепатоцитите при инкубиране на клетките в една среда с първични жлъчни киселини [Poddevin 1999]. Други проучвания показват и увеличаване на репликацията на HCV и на нивото на NS5B до 5 пъти след 48 часа инкубация на инфектирани с HCV хепатоцити в среда с добавени различни жлъчни киселини [Chang 2007]. Друго изследване намира връзка между нивото на общите серумни жлъчни киселини и вирусологичния отговор при пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон алфа и рибавирин [Jorquera 2005].

### **Хистологична оценка на чернодробните фиброза и възпаление**

Като най-надежден показател за степента и стадия на чернодробното увреждане все още се приема хистологичното изследване на чернодробна тъкан, получено чрез чернодробна биопсия и оценката на степента на чернодробното увреждане според разпространението на некроинфламаторната активност и на фиброзата или наличието на цироза. Биопсията позволява визуализиране и оценка на чернодробната стеатоза, на железните отлагания, в някои случаи е ключова за поставяне на диагноза.

Чернодробната биопсия има своите ограничения и противопоказания.

Сериозни животозастрашаващи състояния се наблюдават при 3 от 1000 биопсирани, а смъртен изход при 3 от 10 000 биопсирани.

Може да има грешки при интерпретирането на резултатите, които са свързани с малкия обем на тъканта и неравномерността на промените или със субективни различия в оценката.

Първата идея за полуколичествена оценка на активността на възпалението и тежестта на фиброзата е на Knodell и неговия екип [Knodell 1981], които предлагат тежестта на различните лезии да се оценява с цифри, които се събират в крайна оценка (HAI - histology activity index).

Системата METAVIR е предложена от френски автори [Bedossa 1996]. Тази система е по-лесна и удобна, но подценява профибротичния потенциал на възпалителните клетки, инфилтриращи септите и освобождаващи голям брой цитокини.

Най-детайлно подразделение на фиброзните промени позволява модифицираната HAI, известна като система на Ishak [Ishak 1995].

### **Оценка на чернодробния обем чрез абдоминална ехография**

Измерване и изчисляване на обема на черния дроб е необходимо при оценката на живите донори за чернодробна трансплантация и може да бъде от полза за по-пълната оценка на тежестта на чернодробното увреждане при пациенти с чернодробна цироза. Между обема на черния дроб, ръста и телесното тегло има положителна корелация. Обемът на черния дроб при пациенти с чернодробна цироза и портална хипертония зависи от тежестта на чернодробната заболяване определена чрез Child. Обемът на черния дроб при Child B е значимо по-голям от този при пациентите с Child C. Средният обем на на лобус каудатус е по-голям при Child A, отколкото при Child B и C [ZHU 1999, Zhou 2007, Lin 1998, Urata 1995]. Fitzpatrick и сътрудници проследяват промените в чернодробния обем при пациенти с хепатит C, провели противовирусно лечение и установяват по-изразено увеличаване при пациентите с TBO [Fitzpatrick 2016].

### **Скорове за оценка тежестта на чернодробното заболяване**

В клиничната практика са изпитвани и оценявани различни показатели и скорови ситеми по отношение клиничното им значение и прогностична стойност. Но за разлика от бъбречната, чернодробната функция не може да бъде характеризирана от конкретно лабораторно изследване.

## **Child Turcotte Pugh скор**

През 1964 г. Child и Turcotte публикуват скор, изграден върху емпирично изведени критерии, с първоначално предназначение предсказването на изхода от хирургични интервенции по повод на портална хипертония при болни с чернодробна цироза [Child 1964]. По-късно Pugh и сътрудници заместват хранителния статус от първоначално изведения модел с протромбиновото време [Pugh 1973].

Проведените в последствие проучвания показват, че индексът на Child – Pugh е прогностичен маркер и при наличие на усложнения на чернодробната болест, при чернодробна цироза с различни етиологии, както и за избор на пациенти за резекция на първичен чернодробен рак и за други хирургични интервенции [Bruix 2005, Friedman 1999, Shetty 1997, van Dam GM 1999].

Сумата от точките определени за петте параметъра (общ билирубин, албумин, протромбиново време, асцит и портална енцефалопатия), която е между 5 и 15 точки, позволява болните да бъдат разпределени в три класа в зависимост от тежестта на заболяването. Клас А отговаря на сбор от 5 до 6 точки, клас В – между 7 и 9 точки и клас С 10 – 15 точки.

## **Индекс за тежест на чернодробното увреждане (Liver Damage Score - LDS)**

През 1988 г. е предложен нов биоматематически и патофизиологично обоснован индекс за оценка на тежестта при всички чернодробни заболявания, независимо от етиология или стадий на болестта [Krastev 1998, Кръстев 1988]. Той представя количествено тежестта на болестта, нейното подобрене или влошаване, не отчита стадия на заболяването. Индексът има добро съответствие с хистологично определената активност на болестта ( $r = + 0,720$ ), корелира и с индекса на Child ( $r = + 0,840$ ). Включва албумин, гама-глобулини, АСАТ, конюгиран билирубин, отчита и бъбречната функция. Според събраните точки се формират три групи чернодробни заболявания: леки (ТЧУ 1 – 2 Е), средни (ТЧУ 3 – 4 Е) и

тежки (ТЧУ над 5 E), при стойности 9 и повече E животът на болните с цироза е непосредствено застрашен.

## **MELD скор**

В ерата на чернодробната трансплантация широко разпространение за определяне на приоритета в листата на чакащите получи моделът за краен стадий чернодробни заболявания (Model for End Stage Liver Disease) – MELD [Wiesner 2003]. Този скор първоначално е разработен за определяне прогнозата на пациенти с чернодробна цироза, при които се налага поставяне на трансюгуларен порто-системен интрахепатален шънт (TIPS) и включва четири относително обективни показателя – серумен билирубин, креатинин, INR и етиология на чернодробното заболяване [Malinchoc 2000]. Последващите наблюдения показват, че изключването на етиология на заболяването се отразява минимално на точността на модела. Това води до модифициран MELD, използван от 2002 година в Съединените Американски Щати, а от по-скоро и в Европа и Южна Америка, за управление на листите на чакащите чернодробна трансплантация. Прилагането му е довело до намаляване на смъртността при тези пациенти [Wiesner 2003, Freeman 2004].

При изчисляването на този модифициран скор, стойности на билирубин и креатинин под 1 mg/dL (съответно 17 и 90  $\mu\text{mol/l}$ ), се закръглят до 1 mg/dL, за да се избегнат негативни логаритмични стойности. Същото важи и за стойности на INR под 1. Стойности на серумен креатинин над 4 mg/dL се закръглят на 4, за пациенти на диализа също се приема стойност за креатинина 4 mg/dL. Стойностите на MELD се движат между 6 и 40, като колкото по-високи са те, толкова по-тежко е заболяването. Сравняването на смъртността при кандидатите за чернодробна трансплантация с тази на трансплантираните показва, че ползата от трансплантацията за преживяемостта им се увеличава с нарастване на стойностите на MELD. Единствено пациенти с MELD над 15 – 17 имат значима полза от трансплантация [Merion 2005]. Все пак трябва да се отбележи, че смъртността при някои болни с редки усложнения на цирозата (хепато-пулмонален синдром или умерена порто-пулмонална хипертония), с рефрактерен асцит, асцит с големи плеврални изливи, хронична

енцефалопатия при наличие на големи спонтанни порто-кавални шънтове, е по-голяма въпреки ниските стойности на MELD [Durand 2008].

Различни модификации на MELD целят да подобрят предиктивната стойност или да отчетат провеждане на антикоагулантна терапия: MELD – Na; MELD – XI; делта MELD.

Създадени са и специфични скорови системи, оценяващи тежестта и прогнозата при алкохолна етиология на чернодробното увреждане. Характерно за много от пациентите с декомпенсирана алкохолна чернодробна цироза е, че при тях се открива и остър алкохолен хепатит, който е потенциално обратимо състояние. При част от тези пациенти е възможно обратно развитие на заболяването и връщане към компенсирана чернодробна цироза. Опитът е показал, че кортикостероидното лечение може да подобри прогнозата при тези болни. Едномесечната преживяемост при лекуваните с кортикостероиди е 85%, сравнена с 65% при получилите плацебо [Carithers 1989, Mathurin 2002] и необходимостта от провеждане на такова лечение може да бъде определено чрез Maddrey score (mDF, дискриминантна функция) [Maddrey 1978]. Друг скор, който оценява тежестта на алкохолния хепатит е Глазгол скорът за алкохолен хепатит: Glasgow Alcoholic Hepatitis Score (GAHS). Освен Maddrey и GAHS, MELD скорът също е доказал своята прогностична стойност при оценката на острия алкохолен хепатит [Dunn 2005, Srikrueja 2005]. Пациенти с MELD 21 и повече също са показани за кортикостероидно лечение [Lucey 2009]. За оценка ефективността на кортикостероидното лечение при тежък остър алкохолен хепатит приложение има Lille model.

Разработени са и функционални тестове, които да оценят специфични чернодробни ензимни системи. Такива са кафеинов клирънс, галактозен тест, лидокаинов тест, антипиринов клирънс, [<sup>14</sup>C] аминопиринов дихателен тест.

Въпреки големия брой налични тестове, всеки от които отразява специфична чернодробна функция, на този етап не съществува единен биохимичен тест, който да притежава същата диагностична стойност каквато има креатинин при бъбречна увреда.

Ефектите на чернодробната цироза върху ензимния капацитет и ефективност на хепатоцитите се характеризират със значителни вариабилност и хетерогенност между различните индивиди. При чернодробна цироза обикновено наблюдаваме намаляване количеството/активността на чернодробната CYP450, и по-специално на CYP3A4. Функцията на CYP3A4 в оцелелите клетки може да бъде индуцирана. Това потвърждава концепцията за чернодробната цироза: "зdravi хепатоцити, в болна среда". Ето защо, чернодробната цироза не се охарактеризира добре чрез маркерите за функционална ензимна активност (CYP). Те не са променени и не са в състояние да отразят структурните промени в черния дроб, които са от значение за определяне наличието на ранна чернодробна цироза.

## **Цел и задачи**

### **Цел**

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

### **Задачи**

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

## Материали и методи

### 1. Изследвани лица

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

Таблица 1. Групи пациенти

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

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

**II група:** остри вирусни хепатити А и В. Общо 50 души (28 мъже и 22 жени), на средна възраст  $32.7 \pm 10.9$  години (18 – 53 г.); средно тегло:  $72.0 \pm 18.5$  кг (40 – 120 кг); среден ИТМ:  $24.3 \pm 4.4$  (16.0 – 35.2).

От тях: 31 пациента с остър хепатит А (16 жени, 15 мъже, на средна възраст  $32.0 \pm 10.9$  години (18 – 53 г.) и 19 пациента с остър хепатит В (13 жени и 6 мъже, на средна възраст  $33.8 \pm 11.1$  години (20 – 50 г.).

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

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

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

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

## 2. Използвани методи

**Стандартни и специфични за чернодробните заболявания изследвания:**

- Анамнеза и физикален статус
- Абдоминална ехография

Стандартна абдоминална ехография.

Определяне на чернодробен обем чрез измерване на:

- Максимален кранио-каудален диаметър по медиоклавикуларна линия ( $D_1$ )
- Максимален предно-заден диаметър по медиоклавикуларна линия ( $D_2$ )
- Максимален латеро-латерален диаметър измерен при трансверзален субкостален срез ( $D_3$ )

И изчислен по следните формули чернодробен обем:

- Чернодробен обем 1 [mL] =  $(-2364) + (89.2 \times D_1) + (119.9 \times D_2) + (59.6 \times D_3)$
- Чернодробен обем 2 [mL] =  $133.2 + (0.422 \times D_1 \times D_2 \times D_3)$
- Чернодробен обем [mL] = средна стойност от чернодробен обем 1 и 2

- Лабораторни изследвания определени по стандарта лабораторна методика:

Хематология: пълна кръвна картина, протромбиново време (INR), активирано парциално тромбoplastиново време (табл. 2)

Таблица 2. Стандартни лабораторни показатели, мерни единици

еритроцити	хемоглобин	тромбоцити	aPTT
$10^{12}/L$	g/L	$10^9/L$	sec

Клинична химия, определяне на серумни: АСАТ - аспартат аминотрансфераза, АЛАТ - аланин аминотрансфераза, гама-глутамил трансфераза (ГГТ), алкална фосфатаза (АФ), лактат дехидрогеназа (LDH), холинестераза (СHE), общ билирубин, директен билирубин, общ белтък, албумин, урея, пикочна киселина, креатинин, глюкоза, натрий, калий, хлор, общи жлъчни киселини (табл. 3 - 5)

Таблица 3. Стандартни лабораторни показатели, мерни единици

Общ билирубин	Директен билирубин	Общ белтък	албумин
$\mu\text{mol}/L$	$\mu\text{mol}/L$	g/L	g/L

Таблица 4. Стандартни лабораторни показатели, мерни единици

холестерол	АСАТ	АЛАТ	LDH
mmol/L	U/L	U/L	U/L

Таблица 5. Стандартни лабораторни показатели, мерни единици

ГГТ	АФ	холинестераза	ИгГ
U/L	U/L	kU/L	g/L

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

**Клинико-лабораторна оценка тежестта на чернодробното заболяване:**

- Child-Turcotte-Pugh скор (табл. 6)

Таблица 6. Определяне на Child-Turcotte-Pugh скор

Параметър			
Билирубин $\mu\text{mol/l}$	Под 35	35 – 51	Над 51
Албумин g/l	Над 35	28 - 35	Под 28
Протромбин %	Над 70	40 - 70	Под 40
Асцит	Липсва	Лесен контрол	Труден контрол
Енцефалопатия	Липсва	Дискретна	Кома
Точки	1	2	3

Сумата от 5-те параметъра, която е между 5 и 15 т., позволява болните да бъдат разпределени в три класа в зависимост тежестта на заболяването. Клас А отговаря на сбор от 5 до 6 точки, клас В – между 7 и 9 точки и клас С 10 – 15 т.

- Model for End Stage Liver Disease (MELD скор)  
$$\text{MELD} = 3.78 \cdot [\log_e \text{билирубин (mg/dL)}] + 11.2 \cdot [\log_e \text{INR}] + 9.57 \cdot [\log_e \text{креатинин (mg/dL)}] + 6.43$$

При изчисляването на този модифициран скор, стойности на билирубин и креатинин под 1 mg/dL (съответно 17 и 90  $\mu\text{mol/l}$ ), се закръглят до 1 mg/dL, за да се избегнат негативни логаритмични стойности, същото важи и за стойности на INR под 1. Стойности на серумен креатинин над 4 mg/dL се закръглят на 4, за пациенти на диализа също се приема стойност за креатинина 4 mg/dL. Стойностите на MELD се движат между 6 и 40, колкото по-високи са те, толкова по-тежко е заболяването.

- LDS (табл. 7)

Таблица 7. Определяне на LDS

	0	1	2	3	4	5
албумин [g/L]	> 36.5	32.9 – 36.4	28.5 – 32.8	24.5 – 28.4	21.8 – 24.4	< 21.7
ИгГ (g/L)	< 18.5	18.6 – 23.0	23.1 – 32.0	≥ 32.1		
директен билирубин [μmol/L]	< 6	7 – 32**	33 – 75	≥ 76		
креатинин * [μmol/L]	< 119	120 – 150	151 – 230	≥ 231		
АСАТ*** [U/L]	< 50	51 – 180	181 – 384	≥ 385		
АЛАТ [U/L] алтернативно	≤ 1.2 ГРГ	1.3 – 4.5 ГРГ	4.6 – 9.6 ГРГ	≥ 9.7 ГРГ		

ГРГ: горна референтна граница

\*: само при пациенти с асцит

\*\* : също, когато директният билирубин е < 7 μmol/L, но алкалната фосфатаза е > 170 U/L

\*\*\*: подобен скор може да бъде изчислен въз основа на АЛАТ (може да бъде препоръчан при хепатит)

### Специализирани изследвания

- Директни маркери за възпаление, активност и фиброза:
  - Феритин pmol/l определен чрез електрохемилюминисценция (ECLIA);
  - Алфа2 – макроглобулин g/l, определен чрез нефелометрия;
  - PIIINP (N-Terminal Propeptide of Type III Collagen) μg/L, радиоимунен метод (RIA);
  - аполипопротеин-A1 mg/dl, определена с турбидиметричен метод;

- хиалуронова киселина ng/ml, определена чрез ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA)
- Оценка на билиарната транспортна функция – серумни общи жлъчни киселини ( $\mu\text{mol/L}$ ), определени с течна хроматография ( High Performance Liquid Chromatography)

### Скорове за фиброза

- АСАТ/АЛАТ отношение:  
=  $\text{АСАТ}_{[\text{U/L}]} / \text{АЛАТ}_{[\text{U/L}]}$  : вероятна цироза при стойности  $>1$
- HALT-C score (Hepatitis C Antiviral Long-Term Treatment Against Cirrhosis)  
прогнозира вероятността за наличие на цироза, изчислява се като =  $\text{EXP}(-5.56 - (0.0089 \times \text{Tr}_{[10^9/\text{L}]} + (1.26 \times \text{АСАТ/АЛАТ}) + (5.27 \times \text{ИНР})) / (1 + \text{EXP}(-5.56 - (0.0089 \times \text{Tr}_{[10^9/\text{L}]} + (1.26 \times \text{АСАТ/АЛАТ}) + (5.27 \times \text{ИНР})))$  :  $<0.20$  изключва наличие на цироза
- FORNS-индекс  
=  $7.811 - 3.131 \times \text{LN}(\text{Tr}_{[10^9/\text{L}]} + 0.781 \times \text{LN}(\text{ГГТ}_{[\text{U/L}]} + 3.467 \times \text{LN}(\text{възраст}_{[\text{y}]} - 0.014 \times \text{холестерол}_{[\text{mg/dL}]}$   
:  $<4.2$ : без сигнификантна фиброза;  $>6.9$  тежка фиброза/ цироза
- HUI-скор  
=  $\text{EXP}(3.148 + 0.167 \times \text{ИТМ} + 0.088 \times \text{билирубин}_{[\mu\text{M}]} - 0.151 \times \text{албумин}_{[\text{g/L}]} - 0.019 \times \text{Tr}_{[10^9/\text{L}]} ) / (1 + \text{EXP}(3.148 + 0.167 \times \text{ИТМ} + 0.088 \times \text{билирубин}_{[\mu\text{M}]} - 0.151 \times \text{албумин}_{[\text{g/L}]} - 0.019 \times \text{Tr}_{[10^9/\text{L}]}))$   
: прогнозира отсъствие на сигнификантна фиброза/ цироза. Cut-off:  $<0.15$  за липса на сигнификантна фиброза
- Fibro-index:  
=  $1.738 - 0.064 \times \text{Tr}_{[10^4/\text{mm}^3]} + 0.005 \times \text{АСАТ}_{[\text{U/L}]} + 0.463 \times \text{гама-глобулин}_{[\text{g/dL}]}$  :  $> 1.25$ : сигнификантна фиброза;  $>2.25$ : цироза
- FIBROSCORE:  
=  $\text{EXP}(-4.185818 - 0.0249 \times \text{възраст}_{[\text{y}]} + 0.7464 \times \text{пол}_{[\text{мъж}=1; \text{жена}=0]} + 1.0039 \times \text{алфа}_2\text{-макроглобулин}_{[\text{g/L}]} + 0.0302 \times \text{хиалуронова киселина}_{[\mu\text{g/L}]} + 0.0691 \times \text{билирубин}_{[\mu\text{M}]} - 0.0012 \times \text{ГГТ}_{[\text{U/L}]}) / (1 + \text{EXP}(-4.185818 - 0.0249 \times \text{възраст}_{[\text{y}]} + 0.7464 \times \text{пол}_{[\text{мъж}=1; \text{жена}=0]} + 1.0039 \times$

алфа<sub>2</sub>-макроглобулин [g/L] + 0.0302 x хиалуронова киселина [μg/L] +  
0.0691 x билирубин[μM] - 0.0012 x ГГТ [IU/L])  
: скор <0.5: лека фиброза; ≥0.5: сигнификантна фиброза и <0.84:  
липса на цироза

### **Хистологична оценка**

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

## Резултати

### Контролни лица

Оценихме 72 контролни лица по отношение на стандартни лабораторни тестове, като установихме единични пациенти с отклонения в референтните стойности на билирубин, цитолитични ензими и ИНР (табл. 8). Част от промените може да се дължат на документирани придружаващи заболявания – артериална хипертония и холелитиаза, при едно от лицата на прием на антикоагулант.

Таблица 8. Стандартни лабораторни показатели при здрави контролни лица

показател	референтни стойности		X	SD	минимум	максимум
	мъже	жени				
хемоглобин g/L	130 - 180	115 - 165	140	13,0	116	176
хематокрит 1/1	0,4 - 0,54		0,40	0,04	0,35	0,55
тромбоцити 10 <sup>9</sup> /L	150 - 400	150 - 500	252	65,2	157	534
ИНР	0,9 – 1,2		1,08	0,3	0,8	3,13
албумин g/L	35 - 53		42	4,5	34,7	55
общ билирубин $\mu$ mol/L	0 - 24		13,3	6,5	2,4	31,9
директен билирубин $\mu$ mol/L	0,8 - 8,5		5,8	4,7	0,6	22,3
АСАТ U/L	10 - 34	10 - 31	21	6,3	10	53
АЛАТ U/L	4 - 37		16	6,2	6	38
АФ U/L	53 - 128	42 - 98	81	26,2	42	162
холинестераза kU/L	4.76 – 14.44	4.66 – 14.44	8,2	1,9	3,5	12,5
ИгГ g/L	8 - 18		12,8	1,8	8,1	17,2

При същите лица изчислихме и индекса за тежест на чернодробно увреждане (LDS), при 44% установихме стойности от 1, при останалите контроли индексът беше равен на 0 (табл. 9).

Таблица 9. LDS при контролни лица

	<b>X</b>	<b>SD</b>	<b>минимум</b>	<b>максимум</b>
LDS	0,4	0,5	0	1

Определихме ехографски чернодробния обем. Установихме стойности от 620 до 1875 мл (табл. 10, фиг. 1). Не намерихме корелационна зависимост между LDS и обем на черния дроб при здравите контролни лица,  $r=0,115$ .

Фигура 1. Индивидуални стойности на чернодробния обем при контролните лица

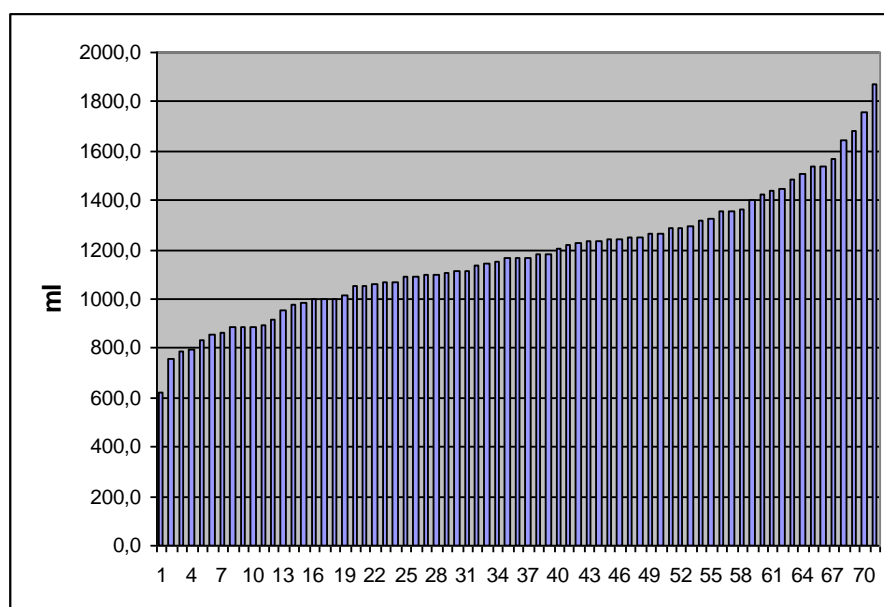


Таблица 10. Чернодробен обем (ml) при контролните лица

	<b>X</b>	<b>SD</b>	<b>минимум</b>	<b>максимум</b>
чернодробен обем	1180	246	621	1875

## Заклучения:

1. При някои контролни лица без диагностицирано чернодробно заболяване има отклонения в билирубин, ИНР, АСАТ и АЛАТ, част от които може да се дължат на придружаващи заболявания и прием на антикоагуланти.
2. При нито едно от изследваните контролни лица не установихме LDS над 1.
3. Не намерихме зависимост между чернодробния обем и стойностите на LDS при контролните лица.

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

Протичането на заболяването по време на проследяването се характеризира с бързо подобрене на клиничните белези и симптоми (регресия на хепато- и спленомегалията) и подобрене на широка гама от лабораторни показатели. Най-големи промени наблюдаваме при показателите директно свързани с черния дроб и отразяващи чернодробната цитолиза (АСАТ, АЛАТ) и/или холестаза (билирубин, АФ, ГГТ), табл. 11 – 16; фиг. 2 – 5.

Таблица 11. Лабораторни показатели при проследяване на пациенти с остър хепатит А

		<b>албумин g/l</b>	<b>ИгГ g/l</b>	<b>общ билирубин μmol/l</b>	<b>директен билирубин μmol/l</b>
изходно	X	40,8	14,0	144	80
	SD	3,5	4,1	72	40
	Min	34,1	8,6	27	13
	Max	47,2	27,6	330	177
седмица 1	X	39,8	14,9	92	47
	SD	3,3	3,8	65	36
	Min	32,5	10,1	25	9
	Max	46,9	27,0	284	162
седмица 4	X	45,3	14,0	21	9
	SD	3,0	3,6	18	9
	Min	39,1	9,0	7	2
	Max	52,2	21,2	98	49
седмица 8	X	46,0	13,0	11	4
	SD	3,7	3,7	4	2
	Min	37,5	8,2	5	1
	Max	51,8	24,9	23	10

Таблица 12. Лабораторни показатели при проследяване на пациенти с остър хепатит А

		<b>АСАТ U/l</b>	<b>АЛАТ U/l</b>	<b>ГГТ U/l</b>	<b>АФ U/l</b>	<b>ЛДХ U/l</b>
изходно	X	794	1683	395	239	731
	SD	651	887	315	75	406
	Min	81	340	59	86	275
	Max	3007	4046	1727	403	1835
седмица 1	X	214	630	301	240	396
	SD	263	518	214	104	103
	Min	46	120	36	104	232
	Max	1498	2839	1078	615	667
седмица 4	X	59	114	71	98	328
	SD	98	222	56	50	104
	Min	14	8	13	56	188
	Max	488	978	237	278	639
седмица 8	X	27	47	40	71	298
	SD	19	66	50	22	61
	Min	14	7	5	44	200
	Max	82	282	245	135	478

При пациентите с остър хепатит А наблюдаваме значим спад в серумните нива на общ и директен билирубин, както и на цитолитичните ензими още на първата седмица ( $p < 0,05$ ), а на холестазните ензими на четвъртата седмица от проследяването, табл. 11 и 12.

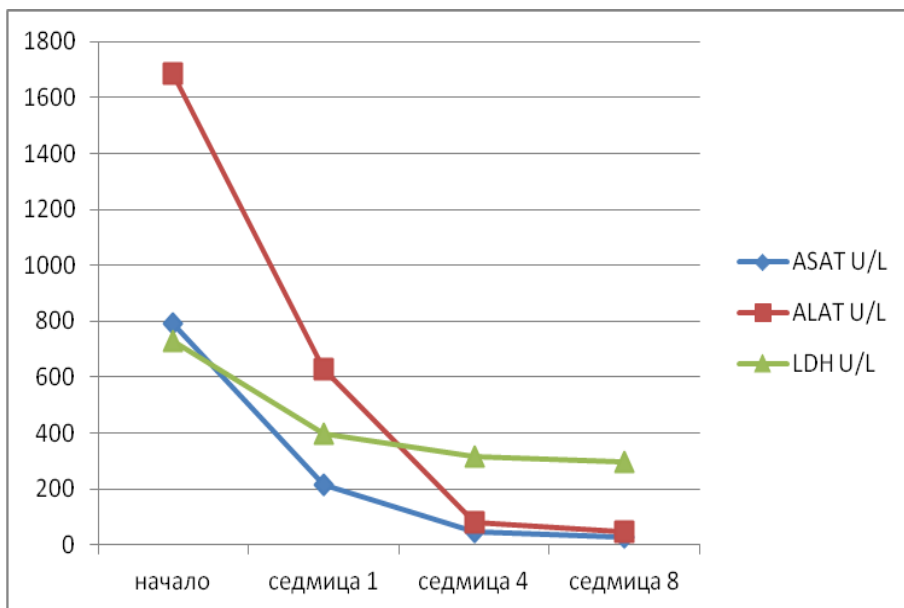
Таблица 13. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

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

Таблица 14. Промени в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Периоди на проследяване	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ седмица 1, p	0,000	0,000	0,000
изходно/ седмица 4, p	1,08E-08	1,34E-14	3,76E-07
изходно/ седмица 8, p	6,89E-09	4,27E-15	1,05E-07
седмица 1/ седмица 8, p	1,05E-04	2,69E-08	1,49E-05

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



Фигура 3. Показатели за холестаза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит А

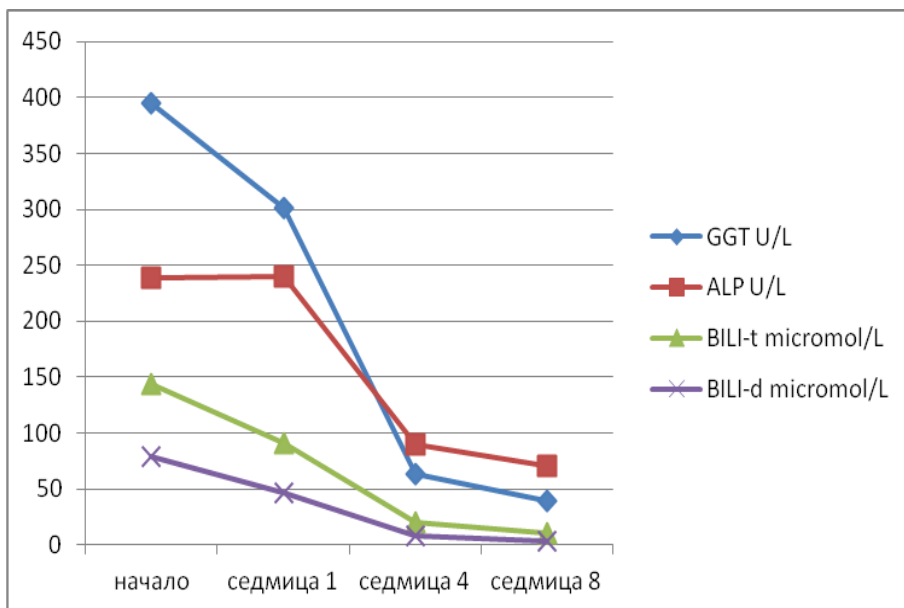


Таблица 15. Лабораторни показатели при проследяване на пациенти с остър хепатит В

		албумин g/l	ИгГ g/l	общ билирубин μmol/l	директен билирубин μmol/l
изходно	X	41,7	13,9	149	76
	SD	4,6	2,8	71	35
	Min	32,9	9,1	58	29
	Max	49,2	20,0	347	160
седмица 1	X	39,6	14,8	187	95
	SD	5,1	3,1	132	68
	Min	30,8	9,3	27	13
	Max	48,8	20,5	438	239
седмица 4	X	44,4	12,7	34	16
	SD	2,8	2,5	31	15
	Min	40,7	7,7	11	4
	Max	51,0	16,5	138	66
седмица 8	X	44,2	12,0	16	5
	SD	2,7	2,5	6	3
	Min	40,4	7,0	7	2
	Max	50,0	16,9	29	10

Таблица 16. Лабораторни показатели при проследяване на пациенти с остър хепатит В

		<b>АСАТ U/l</b>	<b>АЛАТ U/l</b>	<b>ГГТ U/l</b>	<b>АФ U/l</b>	<b>ЛДХ U/l</b>
изходно	X	1396	2697	421	219	950
	SD	794	1371	390	90	382
	Min	310	489	55	83	364
	Max	3278	5298	1758	524	1780
седмица 1	X	1007	2049	281	192	713
	SD	872	1154	186	89	325
	Min	165	385	42	73	311
	Max	3609	3966	674	494	1499
седмица 4	X	68	114	103	94	281
	SD	93	134	76	46	47
	Min	11	14	28	57	161
	Max	387	422	321	259	367
седмица 8	X	37	55	40	71	303
	SD	50	121	31	11	43
	Min	15	12	16	49	214
	Max	215	520	132	96	366

При пациентите с остър В хепатит наблюдаваме значим спад в показателите за холестаза и цитолитичните ензими на четвъртата седмица от проследяването, ( $p < 0,05$ ), табл. 17 и 18.

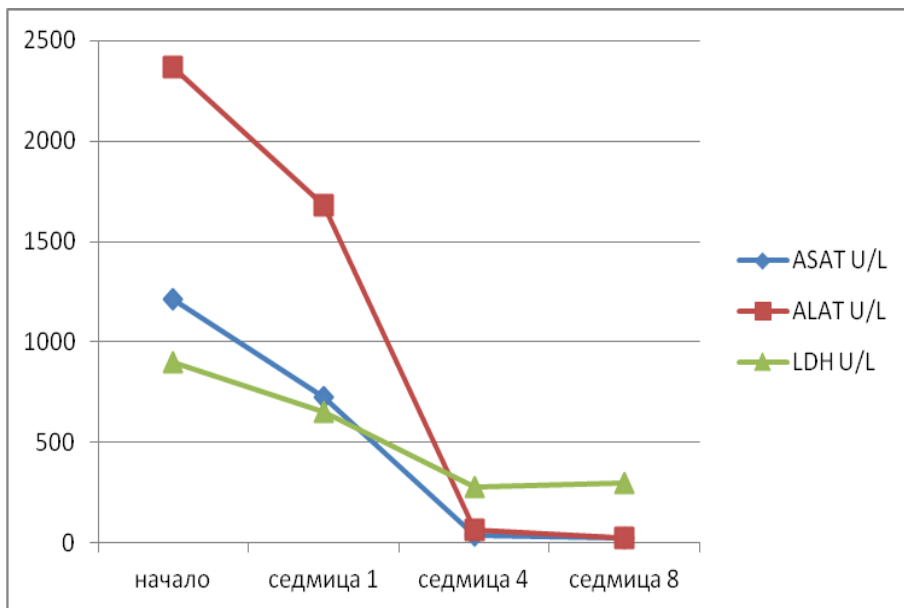
Таблица 17. Промени в нивата на показателите за цитолиза и холестаза при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

<b>Периоди на проследяване</b>	<b>Общ билирубин</b>	<b>Директен билирубин</b>	<b>ГГТ</b>	<b>АФ</b>
изходно/ седмица 1, p	0,1	0,1	0,08	0,2
изходно/ седмица 4, p	1,31E-07	3,82E-08	0,0008	2,78E-06
изходно/ седмица 8, p	2,65E-09	3,78E-10	0,000153	4,15E-08
седмица 1/ седмица 8, p	3,26E-06	2,04E-06	3,8E-06	1,6E-06

Таблица 18. Промени в нивата на показателите за цитолиза и холестаза при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Периоди на проследяване	АСАТ	АЛАТ	ЛДХ
изходно/ седмица 1, р	0,08	0,06	0,02
изходно/ седмица 4, р	1,44E-08	9,68E-10	5,2E-09
изходно/ седмица 8, р	1,74E-08	1,34E-09	2,31E-08
седмица 1/ седмица 8, р	3,05E-05	1,76E-08	5,63E-06

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



Фигура 5: Показатели за холестаза в хода на оздравяването при пациентите с остър хепатит В

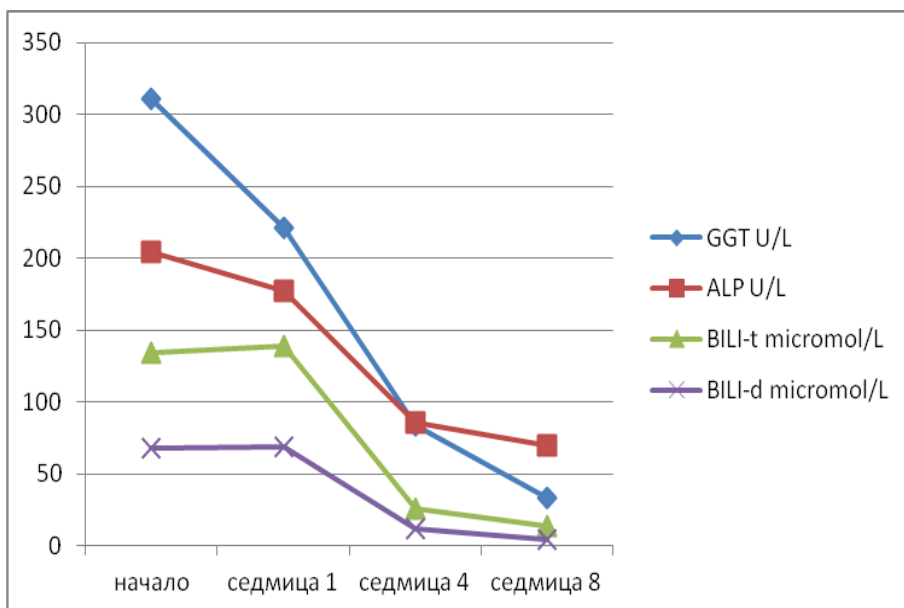


Таблица 19. Индивидуални стойности на HAV РНК при пациентите с остър хепатит А (МУ/ ml)

№	пол	Диагноза	Изходно	Седмица 1	Седмица 4	Седмица 8
1	Ж	0	0	0	0	0
2	М	2,36E+04	1,10E+04	2,08E+03	0	0
3	М	0	0	0	0	0
4	М	0	0	0	0	0
5	Ж	0	0	0	0	0
6	Ж	0	0	0	0	0
7	М	0	0	0	0	0
8	М	0	0	0	0	0
9	Ж	0	0	0	0	0
10	Ж	0	0	0	0	0
11	Ж	0	0	0	0	0
12	М	0	0	0	0	0
13	Ж	0	0	0	0	0
14	М	0	0	0	0	0
15	М	0	0	0	0	0
16	Ж	0	0	0	0	0
17	М	1,13E+03	0	0	0	0
18	Ж	0	0	0	0	0
19	Ж	0	0	0	0	0
20	Ж	0	0	0	0	0
21	Ж	0	0	0	0	0
22	М	0	0	0	0	0
23	М	70	0	0	0	0
24	М	61	0	0	0	0
25	Ж	0	0	0	0	0
26	М	0	0	0	0	0
27	Ж	0	0	0	0	0
28	М	571	0	0	0	0
29	Ж	0	0	0	0	0
30	М	0	0	0	0	0
31	Ж	0	0	0	0	0

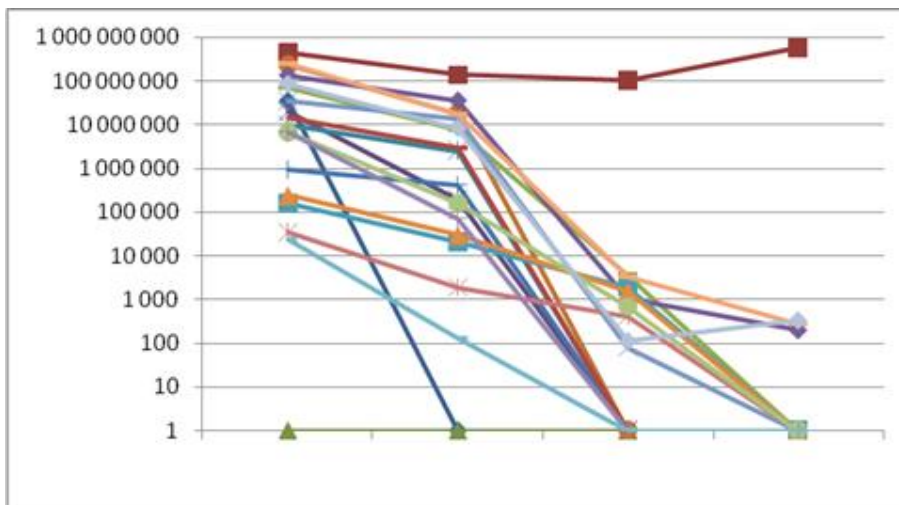
Само при 5 пациента намерихме доловима HAV РНК при поставянето на диагнозата на инфекцията, при 1 пациент вирусен товар засякохме до седмица 1, на първия месец (седмица 4) от проследяването същата вече бе недоловима (табл. 19).

При всички освен един пациент с остър хепатит В, при поставяне на диагнозата намерихме вирусен товар, четирима бяха с доловима HBV ДНК в края на проследяването – седмица 8 (табл. 20, фиг. 6)

Таблица 20. Индивидуални стойности на HBV ДНК (ср/ ml) при пациентите с остър В хепатит

№	Диагноза	Изходно	Седмица 1	Седмица 4	Седмица 8
1	7 840 000	35 100 000	0	0	0
2	1 650 000 000	458 000 000	137 000 000	101 000 000	575 000 000
3	0	0	0	0	0
4	42 900 000	19 700 000	189 199	0	0
5	130 000 000	9 990 000	2 550 000	0	0
6	1 950 000 000	238 000 000	18 200 000	0	0
7	38 700 000	960 365	428 773	0	0
8	40 100 000	14 600 000	2 930 000	0	0
9	374 000 000	68 300 000	7 480 000	3 531	0
10	298 000 000	136 000 000	36 400 000	1 045	204
11	2 070 000	159 450	20 594	1 918	0
12	169 483	240 451	29 435	1 497	--
13	15 900 000	34 700 000	13 400 000	79	0
14	736 977	35 446	1 907	429	0
15	190 000 000	6 820 000	159 879	688	0
16	68 000 000	6 800 000	72 283	0	0
17	172 559	23 564	129	0	0
18	--	253 000 000	17 200 000	3 345	274
19	--	86 264 000	8 416 000	110	326

Фигура 6. Промяна на нивата на HBV ДНК (cp/ ml) при пациентите по време на естествения ход на остър хепатит В, стойности отчетени в началото на болестта, на 1-ва, 4-та и 8-ма седмица от проследяването.



### Белтъчносинтезираща функция

При всички пациенти с остър вирусен хепатит А и В наблюдавахме известно влошаване на белтъчносинтезиращата функция на черния дроб на първата седмица от началото на болестта, съответстващо на спад на серумния албумин, както и подобряване на същата на 4-та и 8-ма седмица, отразено и от увеличаване на нивата на албумина,  $p < 0,05$  (табл. 21 – 24, фиг. 7, 8)

Таблица 21. Нива на серумен албумин (g/l) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А

албумин	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	40,8	39,8	45,3	46,0
SD	3,5	3,3	3,0	3,7
Min	34,1	32,5	39,1	37,5
Max	47,2	46,9	52,2	51,8

Таблица 22. Промените в нивата на серумен албумин при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Периоди на проследяване	P =
изходно/ седмица 1	0,1
изходно/ седмица 4	0,0000004
изходно/ седмица 8	2,03E-07
седмица 1/ седмица 8	1,49E-09

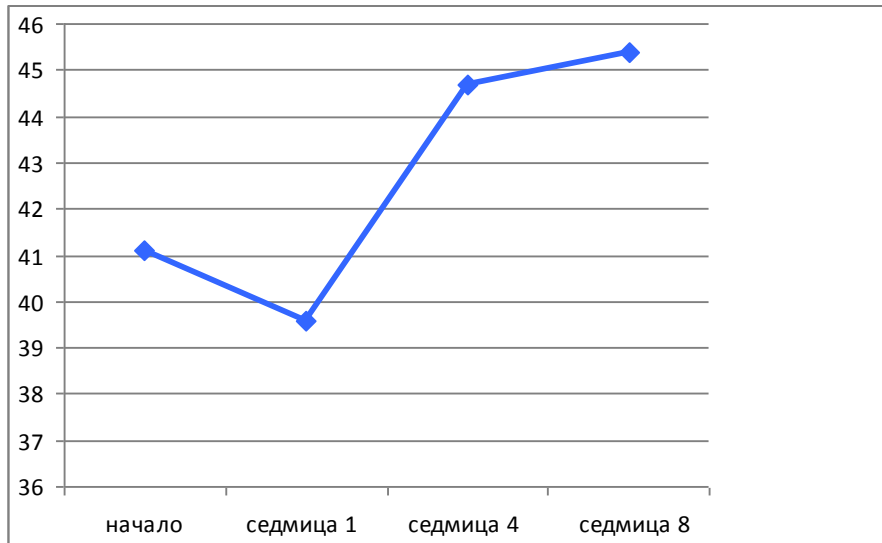
Таблица 23. Нива на серумен албумин (g/l) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит В.

албумин	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	41,7	39,6	44,4	44,2
SD	4,6	5,1	2,8	2,7
Min	32,9	30,8	40,7	40,4
Max	49,2	48,8	51,0	50,0

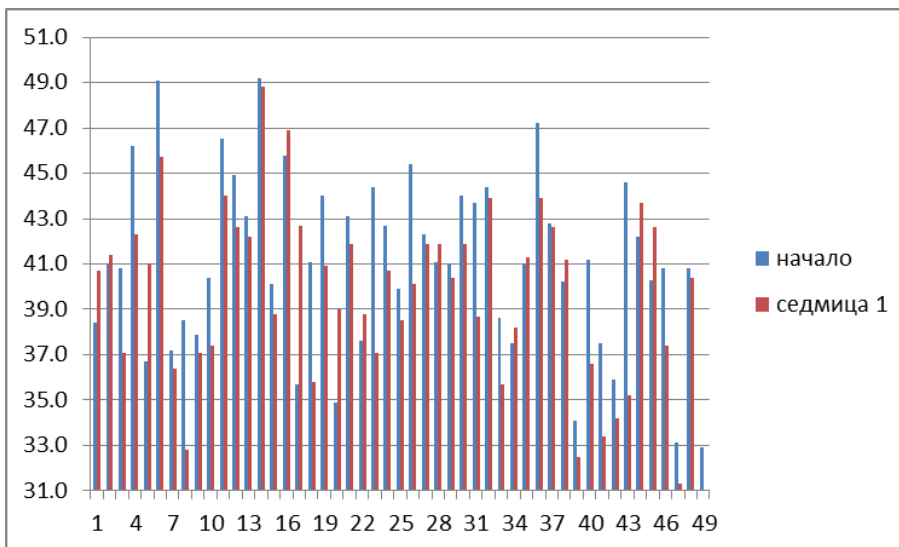
Таблица 24. Промени в нивата на серумен албумин при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Периоди на проследяване	P =
изходно/ седмица 1	0,09
изходно/ седмица 4	0,02
изходно/ седмица 8	0,03
седмица 1/ седмица 8	0,001

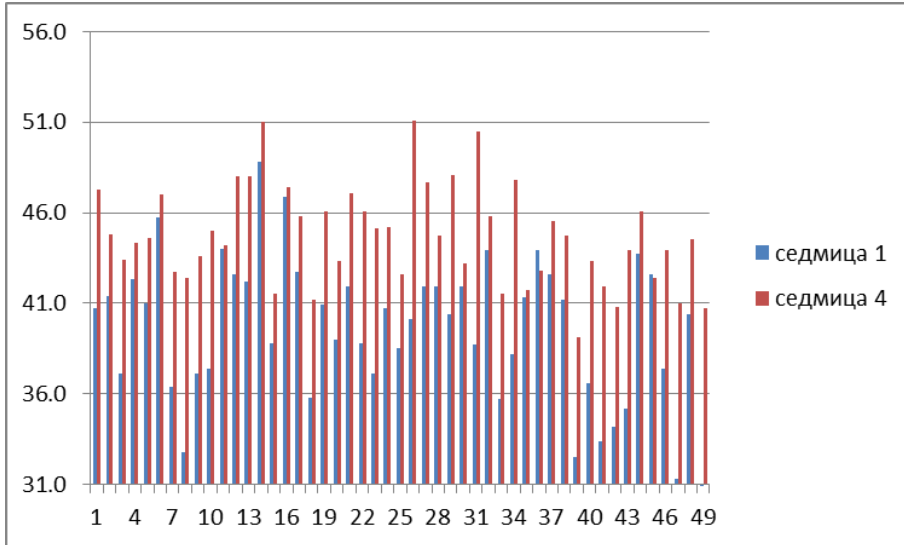
Фигура 7. Серумните нива на албумин (g/l) при пациентите с остър хепатит А и В



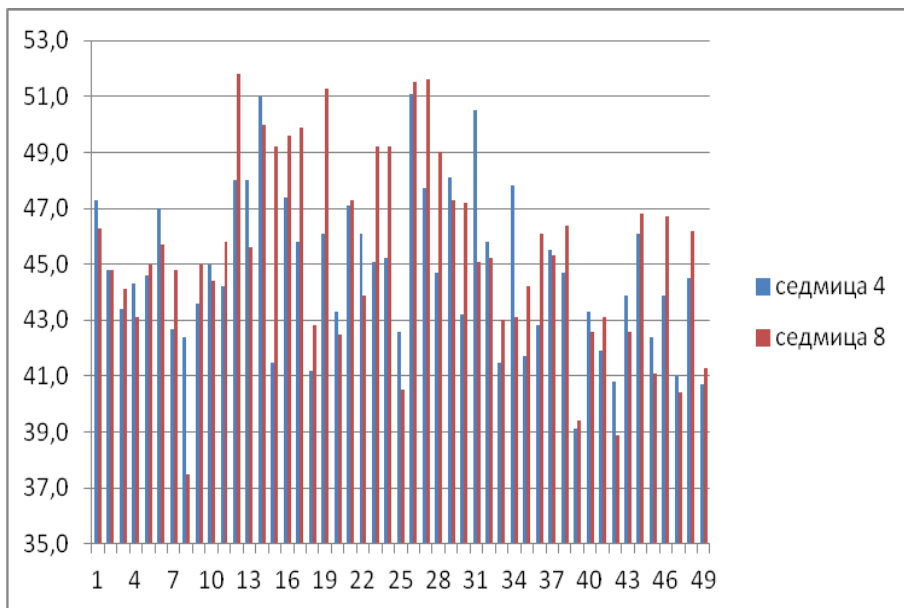
Фигура 8. Индивидуални нива на албумин (g/l) при остър хепатит А и В в началото на болестта и след една седмица



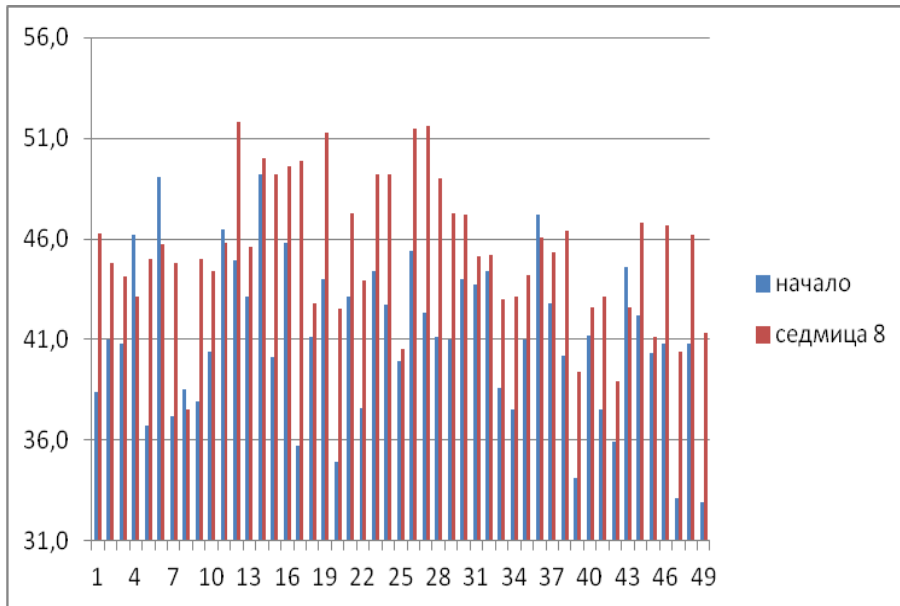
Фигура 9. Индивидуални нива на албумин (g/l) при остър А и В хепатит на първа и четвърта седмица от проследяване на болестта.



Фигура 10. Индивидуални нива на албумин (g/l) при остър А и В хепатит на четвърта и осма седмица от развитието на болестта.



Фигура 11. Индивидуални нива на албумин (g/l) при остър хепатит А и В в началото на болестта и след 8 седмици



Въпреки тенденцията за увеличаване на серумния албумин при оздравяването от остър вирусен хепатит А и В, при някои пациенти наблюдавахме и намаляване на стойностите му (фиг. 7 – 11), нито един от тези пациенти нямаше доловими изходна HAV РНК или HBV ДНК в края на проследяването.

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

При всички пациенти с остър вирусен хепатит А и В наблюдавахме известно повишение на нивата на ИгГ на първата седмица от началото на болестта, и намаляване на същите на 4-та и 8-ма седмица (табл. 25 – 29, фиг. 12 – 16).

Таблица 25. Нива на серумен ИгГ (g/l) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А

ИгГ	Изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	14,0	14,9	14,0	13,0
SD	4,1	3,8	3,6	3,7
Min	8,6	10,1	9,0	8,2
Max	27,6	27,0	21,2	25,0

При остър А хепатит разликата между нивата на ИгГ на първата и осмата седмица от проследяването е значима,  $p < 0,05$  (табл. 26)

Таблица 26. Промени в нивата на серумен ИгГ при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Периоди на проследяване	p =
изходно/ седмица 1	0,2
изходно/ седмица 4	0,5
изходно/ седмица 8	0,2
седмица 1/ седмица 8	0,02

Таблица 27. Нива на серумен ИгГ (g/l) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит В

ИгГ	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	13,9	14,8	12,7	12,0
SD	2,8	3,1	2,5	2,5
Min	9,1	9,3	7,7	7,0
Max	20,0	20,5	16,5	16,9

При остър В хепатит значима разликата в нивата на ИгГ има между изходните стойности и тези на осма седмица и между първата и осмата седмица от проследяването,  $p < 0,05$  (табл. 28)

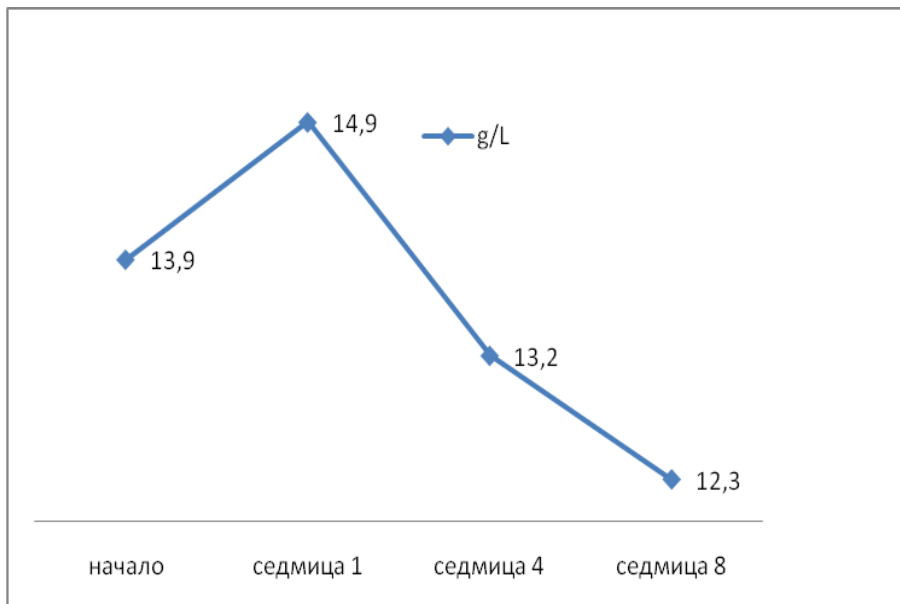
Таблица 28. Промени в нивата на серумен ИгГ при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Периоди на проследяване	p =
изходно/ седмица 1	0,2
изходно/ седмица 4	0,09
изходно/ седмица 8	0,02
седмица 1/ седмица 8	0,003

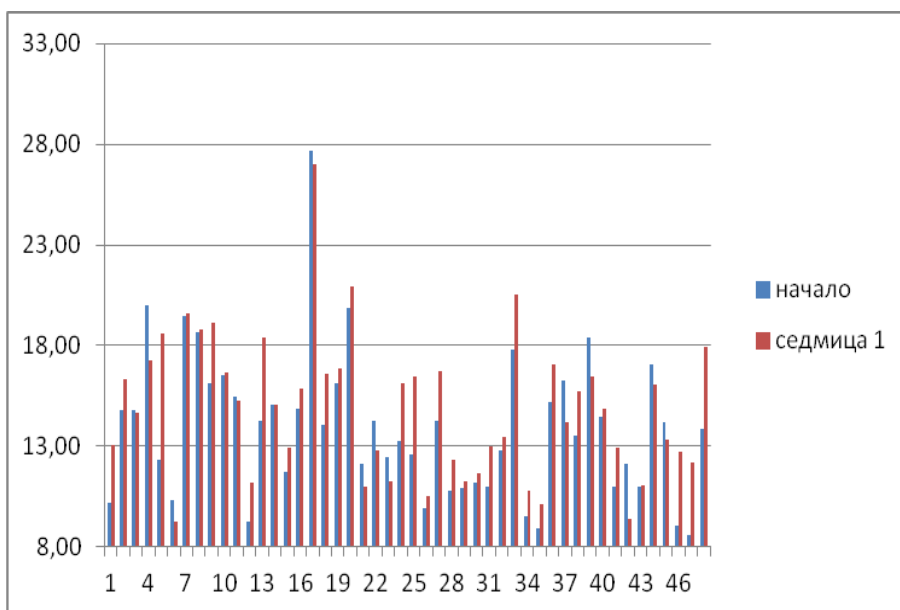
Таблица 29. Средни нива на серумен ИгГ (g/l) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А и В

ИгГ	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
g/L	13.9	14.9	13.2	12.3

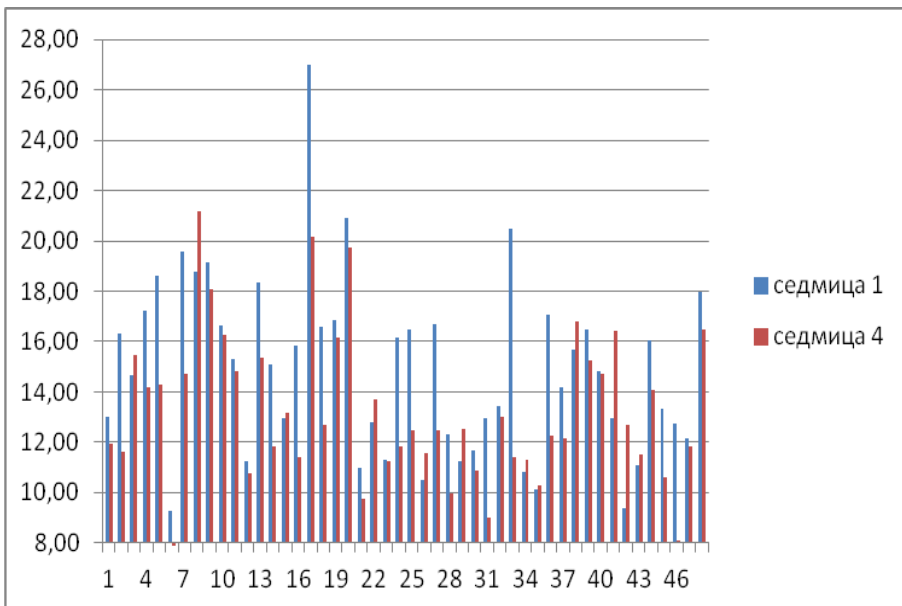
Фигура 12. Серумни нива на ИгГ при пациентите с остър А и В хепатит (g/l)



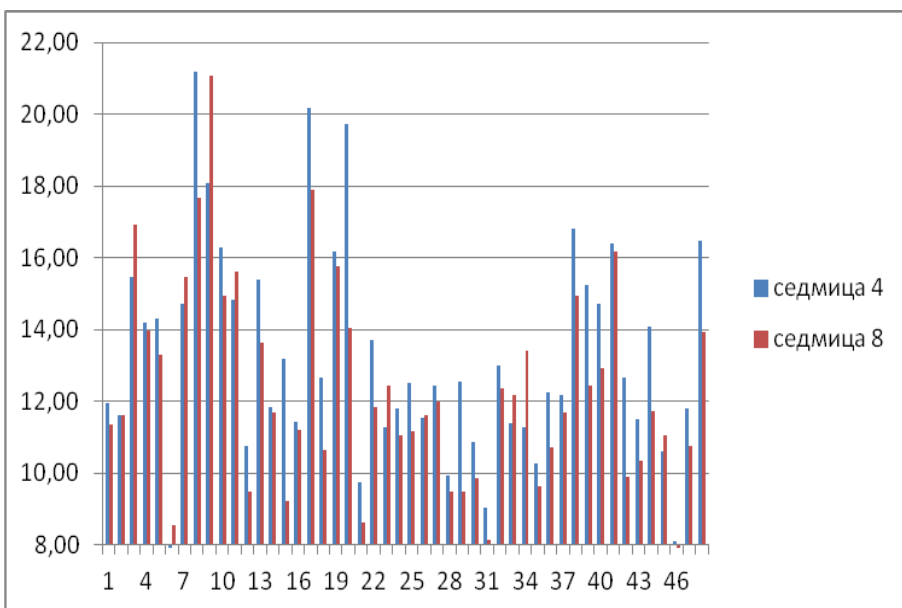
Фигура 13. Индивидуални нива на ИгГ (g/l) при остър хепатит А и В в началото на болестта и след една седмица.



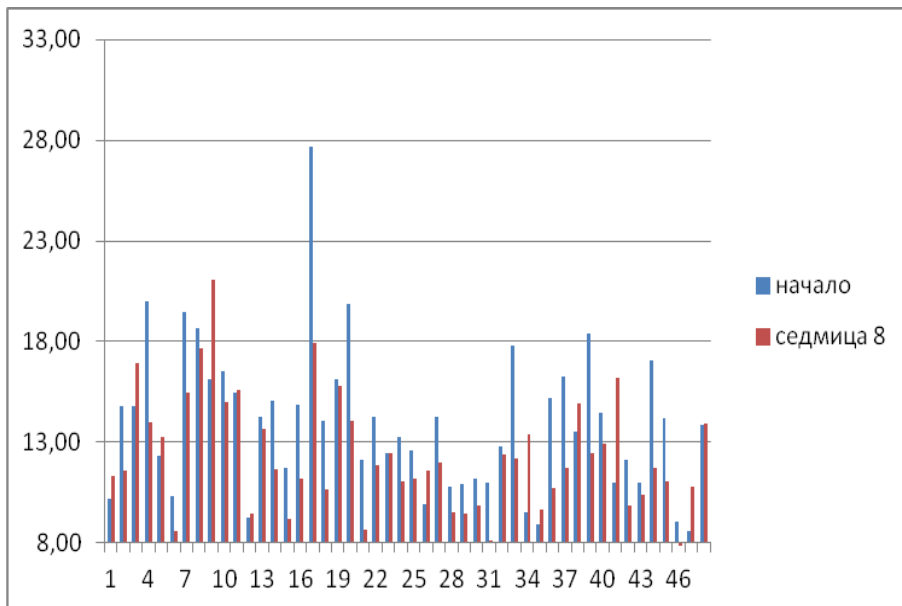
Фигура 14. Индивидуални нива на ИгГ (g/l) при остър хепатит А и В на първа и четвърта седмица от проследяване на болестта



Фигура 15. Индивидуални нива на ИгГ (g/l) при остър хепатит А и В на четвърта и осма седмица от развитието на остър хепатит А и В



Фигура 16. Индивидуални нива на ИгГ (g/l) при остър хепатит А и В в началото на болестта и след 8 седмици



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

При пациентите с остър вирусен А и В хепатит проследихме и промяната в LDS във времето – изходно, на седмица 1, седмица 4 и седмица 8 (табл. 30, 32, фиг. 17 и 18).

Таблица 30. Стойности на LDS в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А

LDS	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	5,8	5,0	1,2	0,4
SD	0,9	1,3	1,4	1,0
Min	4	2	0	0
Max	8	9	5	5

При пациентите с остър хепатит А наблюдаваме значимо намаляване на тежестта на чернодробното увреждане още на първата седмица от проследяването,  $p < 0,05$  (табл. 31, фиг. 17)

Таблица 31. Промени на LDS при пациентите с остър хепатит А (Student's t-test)

Периоди на проследяване	p =
изходно/ седмица 1	0,0006
изходно/ седмица 4	4,23E-24
изходно/ седмица 8	2,77E-31
седмица 1/ седмица 8	3,62E-23

Фигура 17. Промяна на LDS при пациентите с остър А хепатит

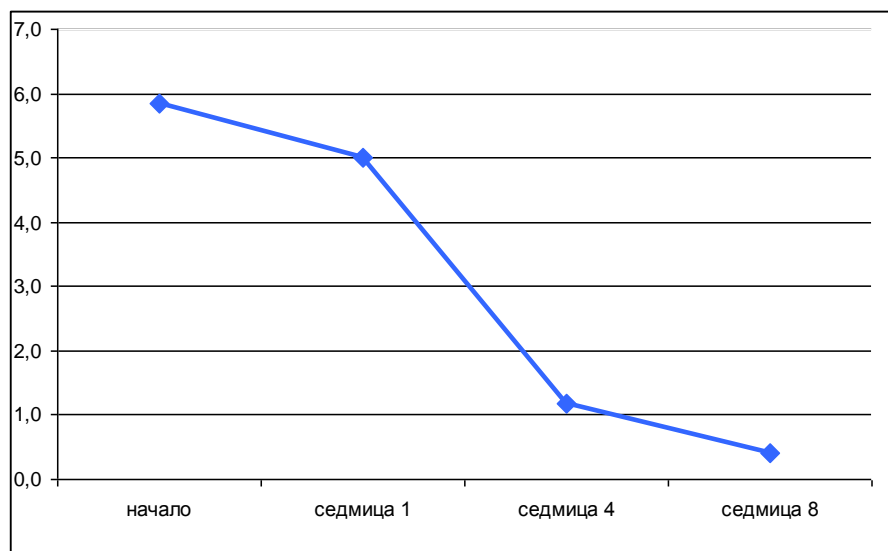


Таблица 32. Стойности на LDS в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит В

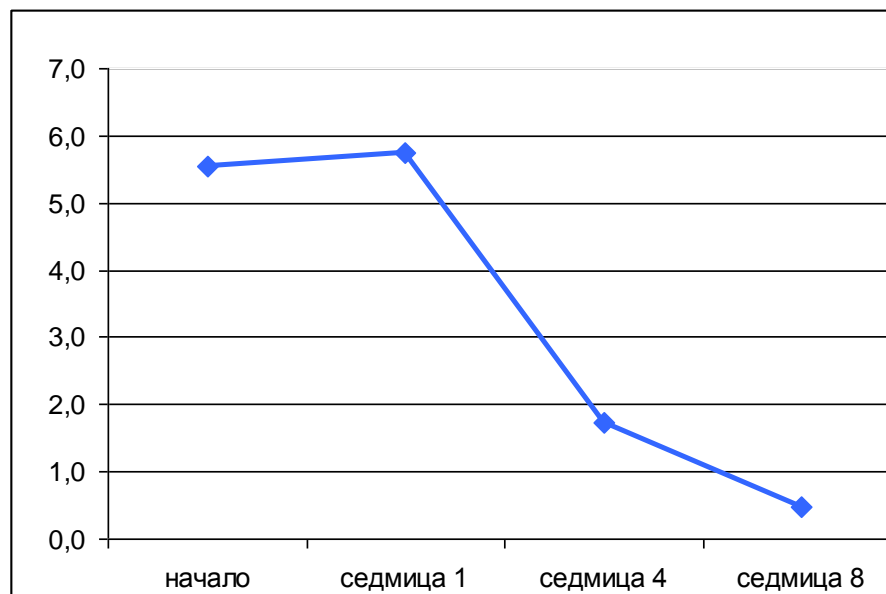
LDS	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8
X	5,6	5,7	1,7	0,5
SD	0,8	1,3	1,5	0,9
Min	4	4	0	0
Max	7	8	5	3

При пациентите с остър В хепатит подобрене имаме на четвъртата седмица от началото на болестта,  $p < 0,05$  (табл. 33, фиг. 18 – 24)

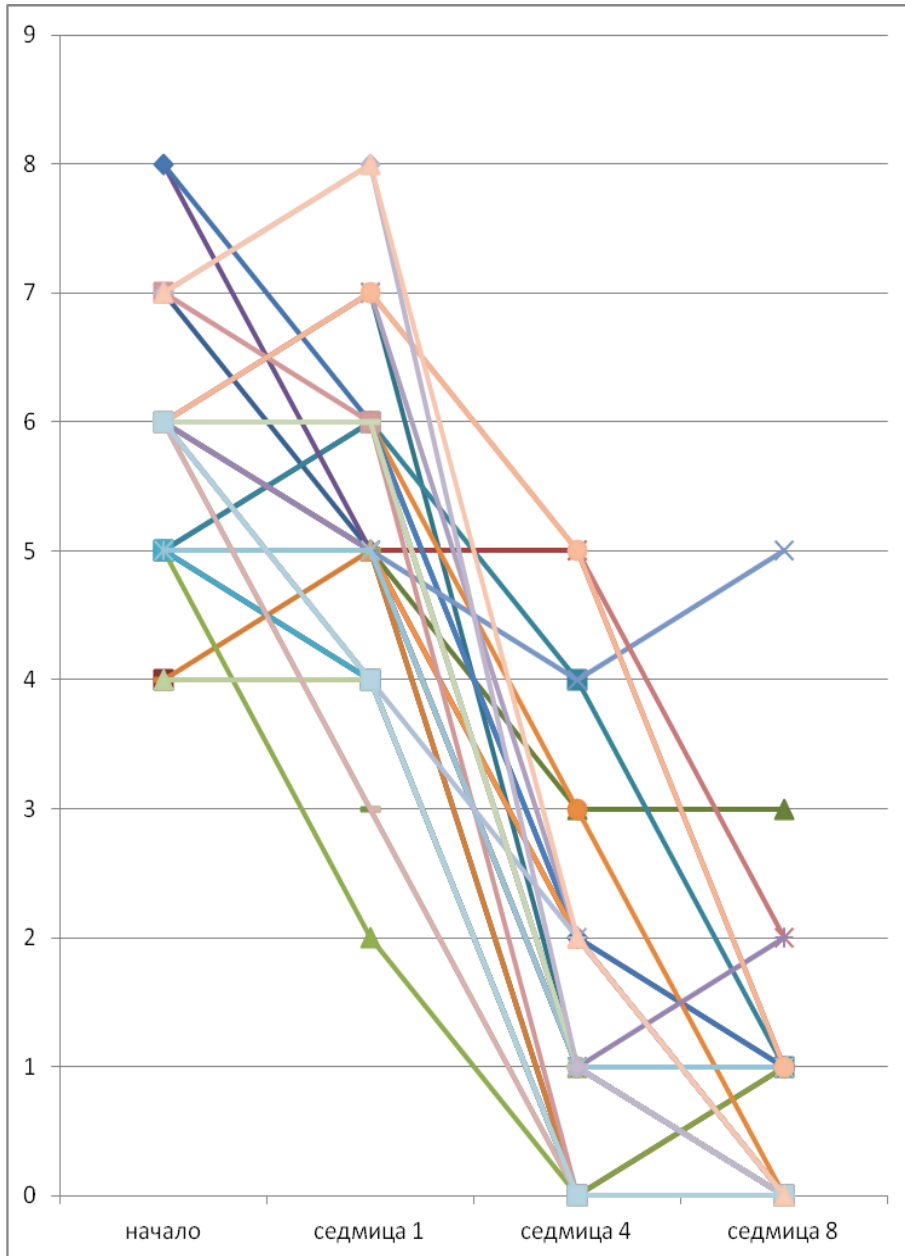
Таблица 33. Промени на LDS при пациентите с остър хепатит В (Student's t-test)

Периоди на проследяване	P =
изходно/ седмица 1	0,3
изходно/ седмица 4	3,63E-12
изходно/ седмица 8	1,09E-19
седмица 1/ седмица 8	3,67E-16

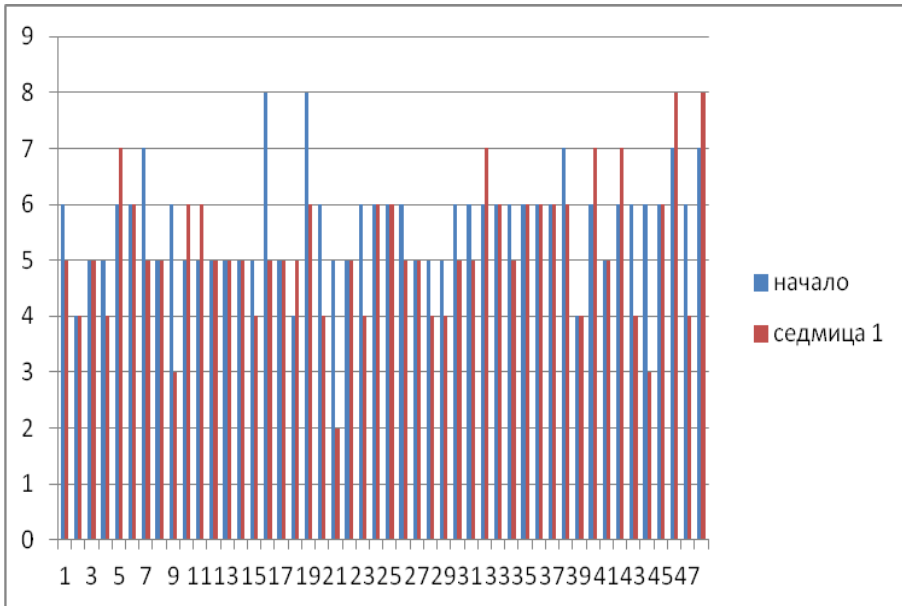
Фигура 18. LDS при пациентите с остър хепатит В



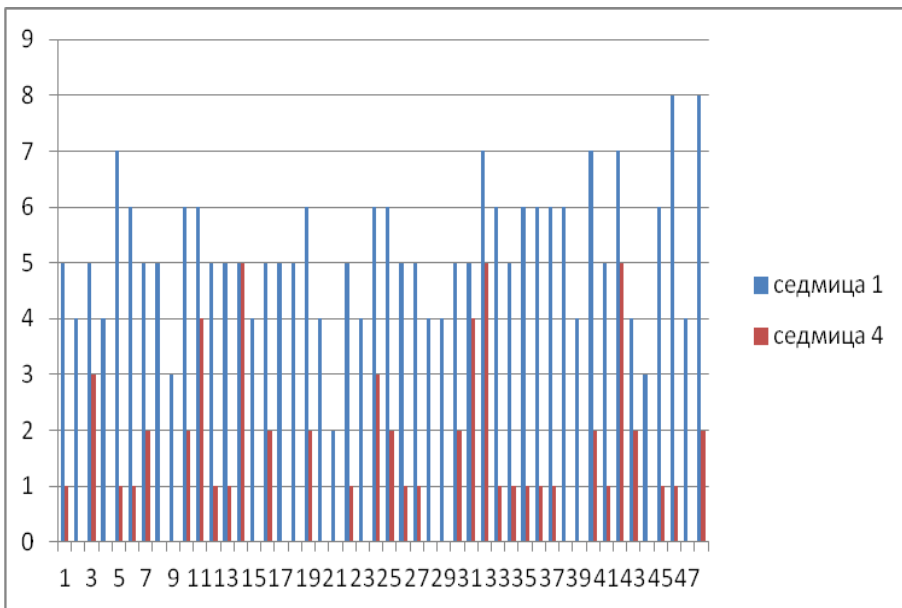
Фигура 19. Индивидуални промени в LDS при пациентите с остър вирусен хепатит А и В.



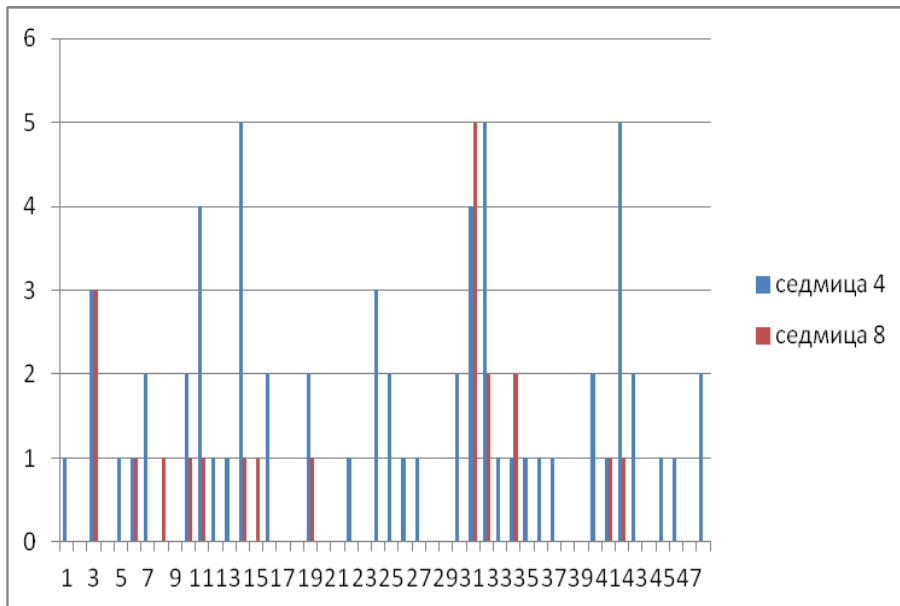
Фигура 20. Индивидуални стойности на LDS при остър хепатит А и В в началото на болестта и след 1 седмица



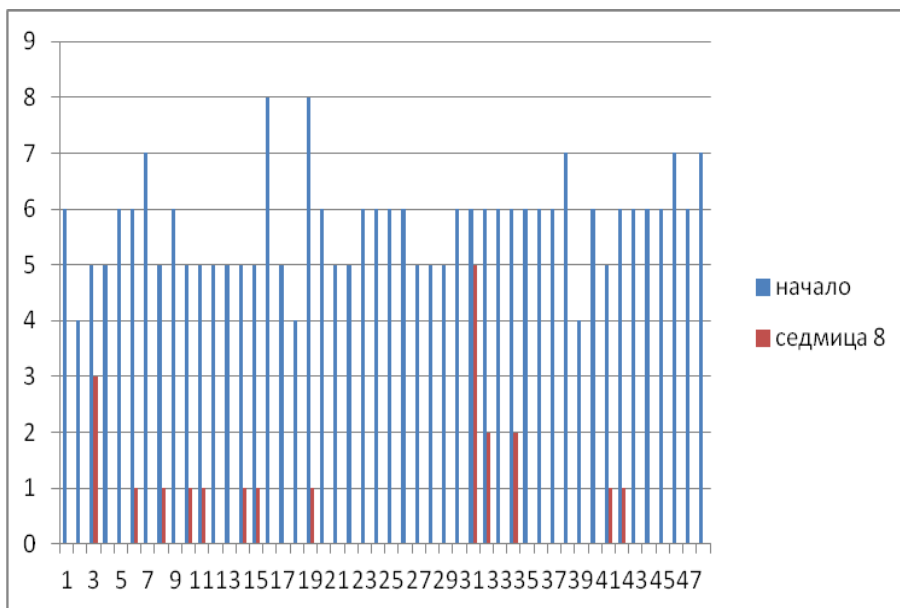
Фигура 21. Индивидуални стойности на LDS при остър хепатит А и В на първа и четвърта седмица от развитието на болестта.



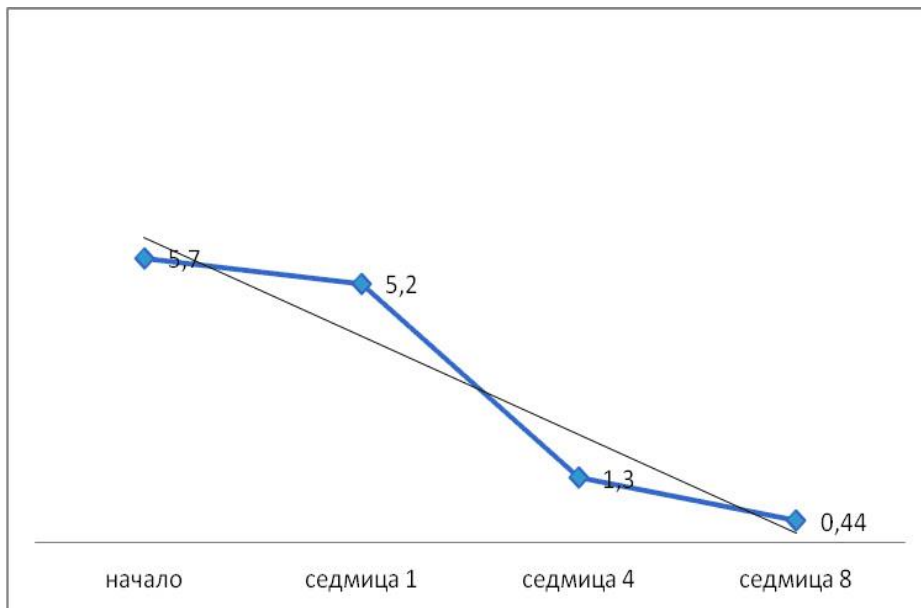
Фигура 22. Индивидуални стойности на LDS при остър хепатит А и В на четвърта и осма седмица.



Фигура 23. Индивидуални стойности на LDS при остър хепатит А и В в началото и на осма седмица от развитието на болестта.



Фигура 24. LDS при пациентите с остър хепатит А и В



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

При всички проследени пациенти с остър вирусен хепатит А и В обемът на черния дроб бе оценен ехографски в началото, на първа, четвърта и осма седмица от началото на заболяването, както и представен чрез средна стойност и обхват (табл. 34). Изходно наблюдавахме значимо увеличение в обема в сравнение със здрави контролни лица. Значимо намаляване на обема установихме още на четвъртата седмица от началото на болестта, на осмата седмица макар и значимо намалял с близо 25% от изходния (фиг. 25), обемът на черния дроб не достига този при здравите контроли (табл. 35)

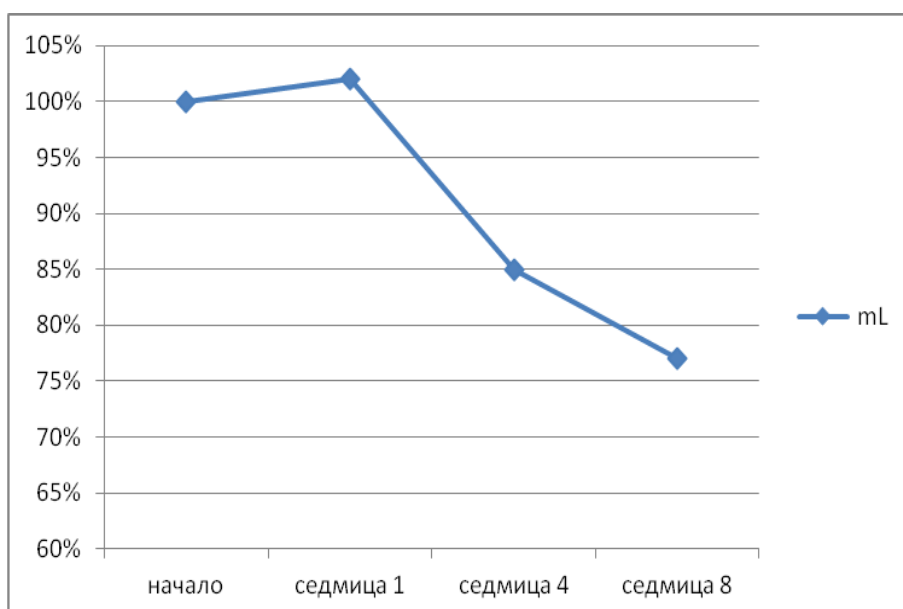
Таблица 34. Стойности на чернодробен обем (ml) в хода на проследяването при пациенти с остър хепатит А и В

	изходно	седмица 1	седмица 4	седмица 8	здравите контроли
X	1844,4	1866,8	1578,6	1415,8	1180
SD	235,1	273,7	227,7	266,8	246
Min	1375,4	1344,0	1020,2	916,1	621
Max	2312,4	2488,3	2023,3	2031,1	1875

Таблица 35. Промени в обемите на черния дроб при пациентите с остър хепатит А и В (Student's t-test)

Периоди на проследяване	p =
изходно/ седмица 1	0,2
изходно/ седмица 4	3,26E-14
изходно/ седмица 8	9,27E-16
изходно остър хепатит/ здрави контроли	1,58E-21
седмица 8 остър хепатит/ здрави контроли	0,0007

Фигура 25. Промени в чернодробния обем (%) в хода на възстановяване при пациенти с остър вирусен хепатит А и В



## Заклучение

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

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

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

В началото на терапията оценихме стандартни чернодробни лабораторни показатели. Наблюдавахме цитолиза, при водещ АЛАТ (средни стойности до 2,8 пъти над горна референтна граница при хроничен хепатит В и до 2,3 при хроничен хепатит С) (табл. 36 – 39).

Таблица 36. Лабораторни показатели при пациентите с хроничен хепатит В

		<b>АСАТ У/л</b>	<b>АЛАТ У/л</b>	<b>ГГТ У/л</b>	<b>АФ У/л</b>	<b>ЛДХ У/л</b>
изходно	X	65	113	48	70	236
	SD	44	93	52	14	59
	Min	26	24	15	41	168
	Max	184	423	221	94	425
месец 6	X	47	63	51	61	274
	SD	17	30	41	13	103
	Min	13	16	11	37	143
	Max	83	133	172	89	574
месец 12	X	36	47	48	61	243
	SD	12	27	40	15	71
	Min	14	12	13	39	141
	Max	60	110	174	103	395
месец 18*	X	35	48	34	65	244
	SD	18	41	19	16	75
	Min	16	10	12	46	151
	Max	81	191	86	112	477

\* 6 месеца след края на терапията

Таблица 37. Лабораторни показатели при пациентите с хроничен хепатит

В

		албумин g/l	ИгГ g/l	общ билирубин $\mu\text{mol/l}$	директен билирубин $\mu\text{mol/l}$
изходно	X	44,7	13,2	13	5
	SD	3,2	3,8	6	2
	Min	37,6	8,1	3	2
	Max	52,0	28,1	24	9
месец 6	X	45,0	13,5	10	4
	SD	2,8	3,3	6,1	1,9
	Min	40,8	8,3	4	1,7
	Max	52,2	23,8	30	10
месец 12	X	45,4	13,6	9	4
	SD	3,3	3,4	5	1,5
	Min	39,5	7,6	4	2
	Max	51,6	23,6	24	7
месец 18*	X	44,2	14,0	12	4,9
	SD	2,6	4,1	6,0	2,1
	Min	39,0	9,5	3	2
	Max	49,4	24,6	23	10

\* 6 месеца след края на терапията

Фигура 26. Динамика на стандартните чернодробни тестове при лечение с пегилиран интерферон на пациентите с хроничен хепатит В

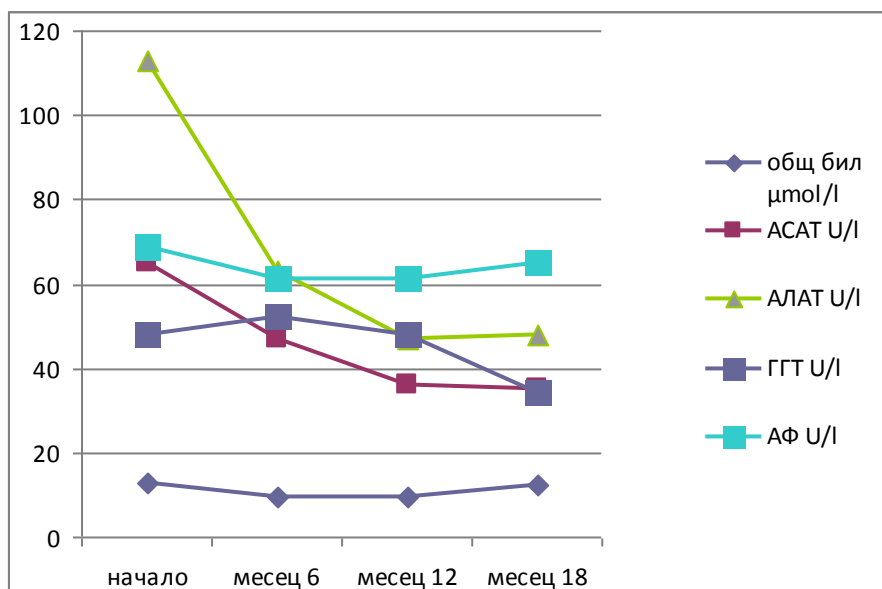


Таблица 38. Лабораторни показатели при пациентите с хроничен хепатит С

		<b>АСАТ U/l</b>	<b>АЛАТ U/l</b>	<b>ГГТ U/l</b>	<b>АФ U/l</b>	<b>ЛДХ U/l</b>
изходно	X	63	90	72	76	244
	SD	36	45	87	25	108
	Min	22	23	14	34	124
	Max	215	298	727	151	917
месец 6	X	39	33	40	70	267
	SD	21	23	36	17	116
	Min	15	6	8	43	111
	Max	119	134	190	142	865
месец 12	X	34	32	39	70	255
	SD	21	23	36	17	94
	Min	10	7	11	38	101
	Max	153	118	186	111	610
месец 18*	X	40	44	45	77	226
	SD	31	50	47	33	58
	Min	9	7	10	38	125
	Max	178	383	238	279	395

\*6 месеца след края на терапията

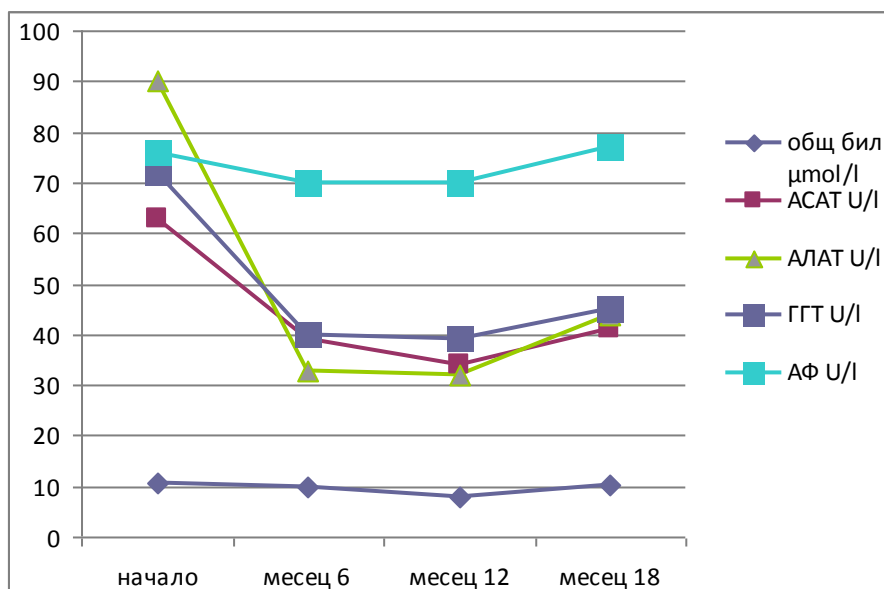
Таблица 39. Лабораторни показатели при пациентите с хроничен хепатит

С

		албумин g/l	ИгГ g/l	общ билирубин $\mu\text{mol/l}$	директен билирубин $\mu\text{mol/l}$
изходно	X	45,7	13,6	11	5
	SD	2,3	3,3	5,8	2,1
	Min	41,4	7,8	2	0
	Max	51,6	23,2	36	10
месец 6	X	45,0	13,5	10	5
	SD	3,7	3,4	5,3	2,3
	Min	35,9	7,8	2	2
	Max	64,1	23,8	35	17
месец 12	X	44,0	13,3	8	4
	SD	3,1	3,4	4,4	1,7
	Min	36,3	7,2	2	0
	Max	50,5	24,3	23	8
месец 18*	X	45,5	13,0	10	4
	SD	2,9	3,3	5,7	2,1
	Min	38,9	6,4	3	2
	Max	51,5	20,4	40	13

\*6 месеца след края на терапията

Фигура 27. Динамика на стандартните чернодробни тестове при лечение с пегилиран интерферон на пациентите с хроничен хепатит С



При пациентите с хроничен хепатит В наблюдавахме значим спад на общ и директен билирубин съответно на 6-ти и 12-ти месец от началото на лечението ( $p < 0,05$ , табл. 41), но на 6-ти месец от края на лечението стойностите на показателите са близки до изходните.

Цитолитичните ензими намаляват значимо в хода на лечението на хроничен хепатит В и С и остават по-ниски и шест месеца след приключването му. Наблюдаваме известно нарастване на ЛДХ на 6-ти месец от началото на терапията. По отношение на холестазните ензими, наблюдаваме значим спад единствено на ГГТ при ХХ-С ( $p < 0,05$ , табл. 43). Не се наблюдават съществени промени в стойностите на албумин и ИгГ (табл. 40 – 43, фиг. 26 и 27).

Таблица 40. Промени в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

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

Таблица 41. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

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

Таблица 42. Анализ на значимостта на промените в нивата на показателите за цитолиза при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

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

Таблица 43. Промени в нивата на показателите за холестаза при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

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

### Специализирани лабораторни показатели

Оценихме изходно пациентите и по отношение на някои специализирани лабораторни показатели за фиброза и депурация. Установихме изходно по-високи стойности на жлъчни киселини при пациентите с ХХ-В и ХХ-С отколкото при здрави лица (табл. 44).

Таблица 44. Специализирани клиничко-лабораторни тестове, начална визита ( $X \pm SD$ , минимум – максимум)

	Референтни стойности	ХХ-В	ХХ-С
Брой пациенти		16	98
Жлъчни киселини $\mu\text{mol/L}$	0 - 10,1	11,5 $\pm$ 5,3 (2,3 - 21,8)	14,4 $\pm$ 11,4 (2,3 - 73,6)
PIIINP $\mu\text{g/L}$	2,2 - 6,5	6,2 $\pm$ 3,4 (2,5 - 19,1)	5,1 $\pm$ 2,2 (1,8 - 14,6)
аполипопротеин- А1 mg/dl	104 - 202	129,1 $\pm$ 23,4 (97,2 - 182,2)	147,5 $\pm$ 28,6 (90,8 - 238,8)
хиалуронова киселина ng/ml	0 - 75	52 $\pm$ 42 (10 - 155)	54 $\pm$ 60 (11 - 294)

При ХХ-В наблюдавахме значимо подобрение на депурационната функция отразено чрез намаляване на стойностите на жлъчните киселини 6 месеца след проведено противовирусно лечение (месец 18). Стойностите на PIIINP намаляха в сравнение с изходните още от края на терапията (месец 12), която тенденция се запази и шест месеца след провеждане на същата,  $p < 0,05$ . При аполипопротеин А1 имаше намаляване на стойностите в хода на лечението, с увеличаване 6 месеца след приключването му, без промените да са значими, докато при хиалуроновата киселина имаше увеличаване на стойностите на 6-ти месец от лечението, с последващ спад шест месеца след прекратяване на терапията (табл. 45 и 46 и фиг. 28 – 31).

Таблица 45. Специализирани клиничко-лабораторни тестове: промени по време на лечението (ХХ-В), средно-аритметични стойности.

показател	Жлъчни киселини μmol/l	PIIINP μg/l	Аполипо- протеин-А1 mg/dl	Хиалуронова киселина ng/ml
Изходно	11,5	6,18	129,1	51,9
Месец 6	9,9	5,99	123,5	66
Месец 12	9,4	4,82	120,8	49,5
Месец 18	7,2	4,23	135,2	32,6

Таблица 46. Промени в нивата на специализирани клиничко-лабораторни тестове при пациентите с ХХ-В (Student's t-test)

Сравнение	Жлъчни киселини	PIIINP	Аполипопротеин - А1	Хиалуронова киселина
изходно/ месец 6	$p = 0,2$	$p = 0,8$	$p = 0,4$	$p = 0,3$
изходно/ месец 12	$p = 0,2$	$p = 0,07$	$p = 0,2$	$p = 0,8$
изходно/ месец 18	$p = 0,003$	$p = 0,02$	$p = 0,4$	$p = 0,1$

При пациентите с ХХ-С, наблюдавахме значимо по-бързо подобрене на депурационната функция на черния дроб, отразено от намаляване средните стойности на жлъчните киселини в сравнение с изходните още на месец 6. Жлъчните киселини продължават да намаляват в края на лечението и шест месеца по-късно продължават да са в референтни граници и значимо по-ниски от изходните,  $p < 0,05$ . Установихме и по-ниски стойности на аполипопротеин А1 (месец 6 и месец 12), които отново се увеличават шест месеца след приключването на терапията. Хиалуруновата киселина е значимо по-висока на месец 6 и месец 12 в сравнение с началната визита (началото на лечението), но възстановява изходните си нива шест месеца след проведената терапия (табл. 47 и 48, фиг. 28 – 31).

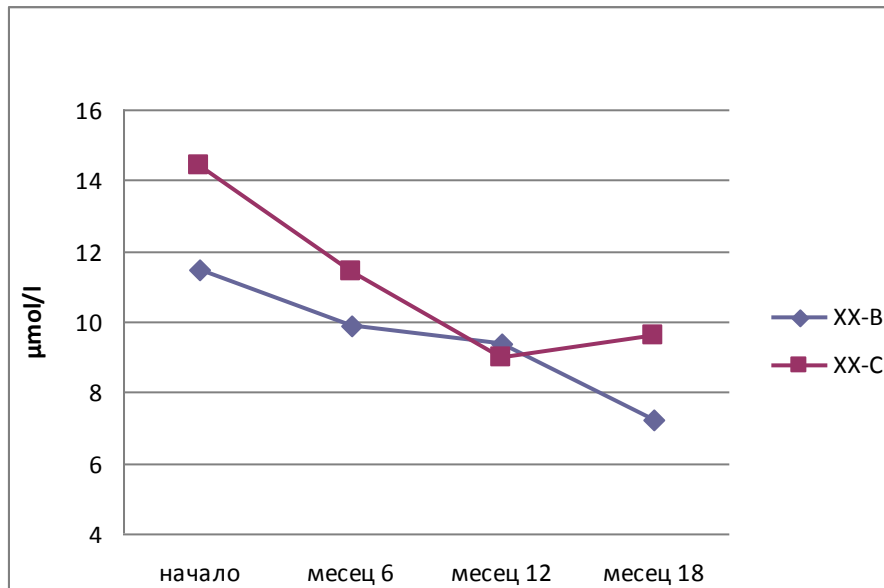
Таблица 47. Специализирани клиничко-лабораторни тестове: промени по време на лечението (ХХ-С), средно-аритметични стойности

показател	Жлъчни киселини $\mu\text{mol/l}$	PIIINP $\mu\text{g/l}$	Аполипо-протеин -А1 $\text{mg/dl}$	Хиалурунова киселина $\text{ng/ml}$
Изходно	14,4	5,09	147,5	54,1
Месец 6	11,4	5,81	124,8	109
Месец 12	9	5,13	128,3	73,2
Месец 18	9,6	4,92	151,5	55

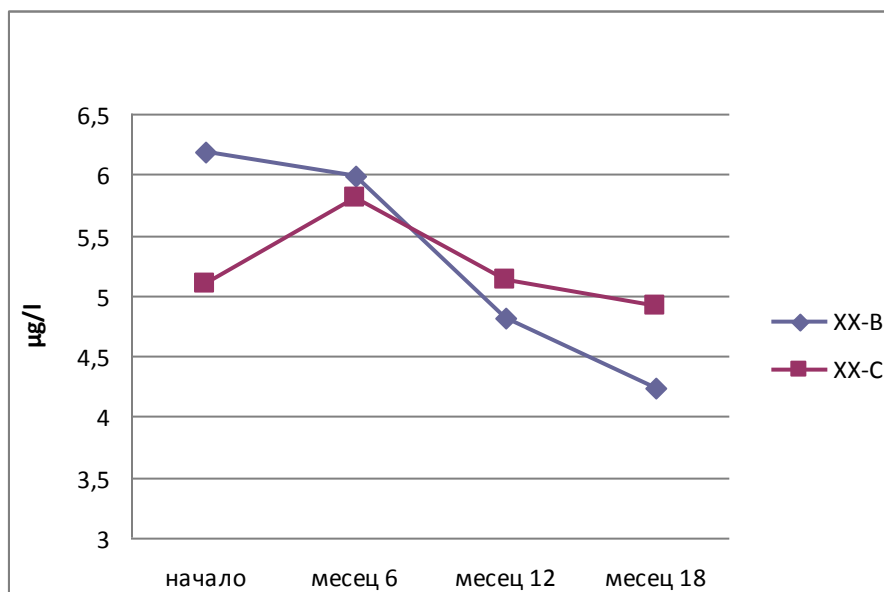
Таблица 48. Промените в нивата на специализирани клиничко-лабораторни тестове при пациентите с ХХ-С (Student's t-test)

Сравнение	Жлъчни киселини	PIIINP	Аполипопротеин - А1	Хиалурунова киселина
изходно/месец 6	$P=0,06$	$P=0,06$	$P=3,1E-08$	$P=0,0004$
изходно/месец 12	$P=0,0005$	$P=0,5$	$P=3,3E-06$	$P=0,1$
изходно/месец 18	$P=0,002$	$P=0,3$	$P=0,3$	$P=0,9$

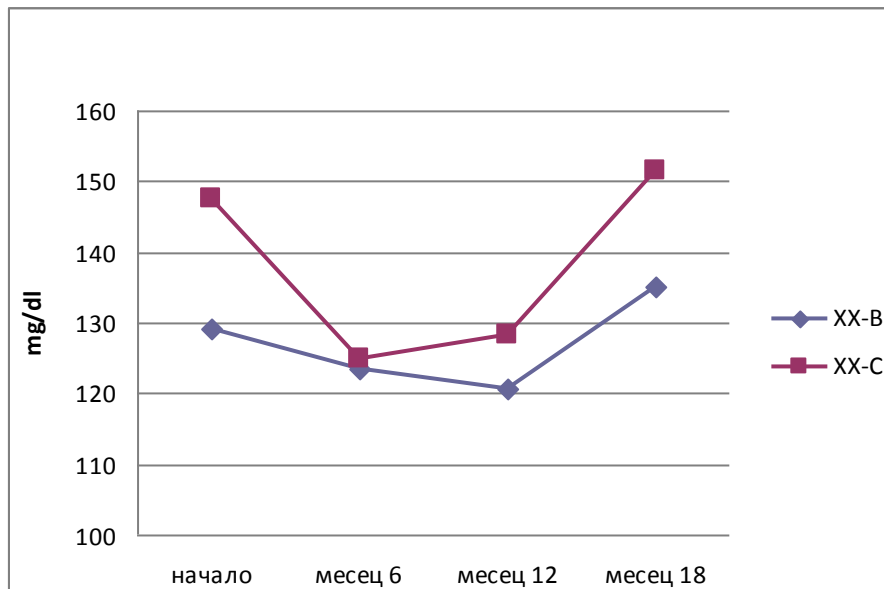
Фигура 28. Динамика на жлъчни киселини при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



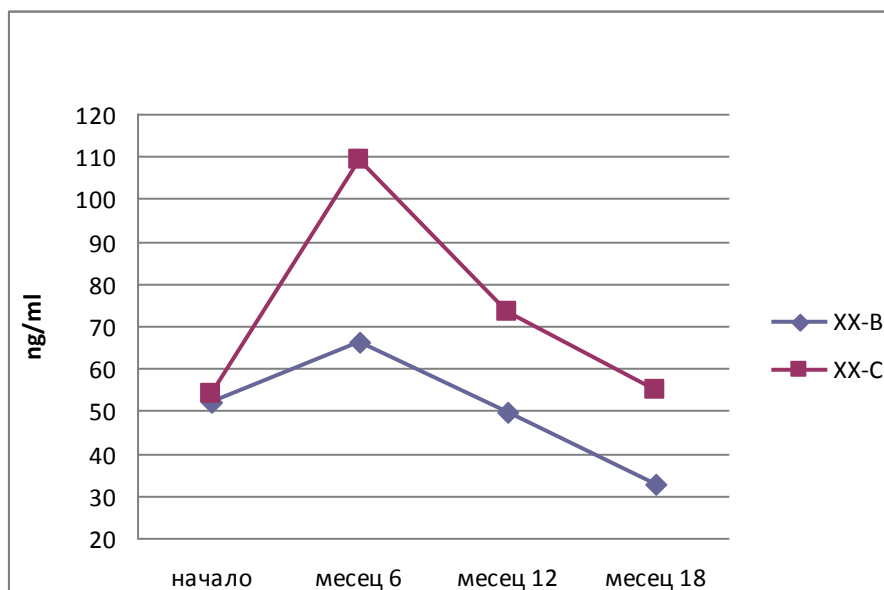
Фигура 29. Динамика PIIINP при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



Фигура 30. Аполипопротеин А1 при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



Фигура 31. Хиалуронова киселина при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон (средни стойности).



При 80 пациента с ХХ-С и 16 с ХХ-В оценихме зависимостта на вирусологичния отговор от нивата на ОСЖК, както и динамиката им в хода на лечението и при проследяването 6 месеца по-късно.

Честотата на пациентите с ХХ-С с траен вирусологичен отговор (ТВО), нонреспондери и релапсери бе съответно 54%, 15% и 31%. ОСЖК над 10  $\mu\text{mol/l}$

изходно наблюдавахме при 40% от пациентите с ТВО (17 от 43 пациента), 44% от релапсерите (11 от 25) и 92% от неотговорилите (11 от 12 пациента).

При пациентите с хроничен хепатит В само двама от 16 пациенти (12.5%) загубиха вирус В при едногодишното лечение с пегилиран интерферон и шест месеца по-късно – т.нар. траен вирусологичен отговор. От пациентите с хроничен хепатит В ОСЖК в референтни граници имаха само 5 (31%). Тези които бяха излекувани с интерферон имаха повишени ОСЖК: 13  $\mu\text{mol/l}$  и 22  $\mu\text{mol/l}$  (фиг. 32). Стойностите на общите серумни жлъчни киселини са повишени изходно при пациентите с ХХ-В и ХХ-С (табл. 49). При всички болни с ХХ-С още на шести месец от началото на лечението наблюдавахме бързо подобрение на депурационната функция на черния дроб, отразено със спад на средните стойности на жлъчните киселини в сравнение с изходните. Нивата при пациентите с ТВО или релапс на инфекцията продължиха да намаляват в края на лечението и шест месеца по-късно бяха по-ниски от изходните, като промените достигнаха статистическа значимост при пациентите с постигнат ТВО,  $p < 0,05$  (табл. 50, 51, 53, фиг. 33). При болните с ХХ-С, които не се повлияха от противовирусното лечение при проследяването на месец 18, ОСЖК отново бяха високи (табл. 52, фиг. 33). При пациентите с ХХ-В стойностите на ОСЖК намаляха на месец 6, шест месеца след края на терапията нивата им бяха в референтни граници независимо от вирусологичния отговор, (фиг. 33, табл. 53).

Таблица 49. Изходни нива на ОСЖК преди започване на противовирусно лечение с пегилиран интерферон

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

Таблица 50. Промени на ОСЖК по време на лечението при пациентите с ТВО (ХХ-С), ( $X \pm SD$ , минимум – максимум)

	начало	месец 6	месец 12	месец 18
X	14,1	12,0	9,3	8,7
SD	12,4	10,6	6,7	5,4
Min	3,9	2,8	1,9	2,8
Max	54	64,5	45	25,1

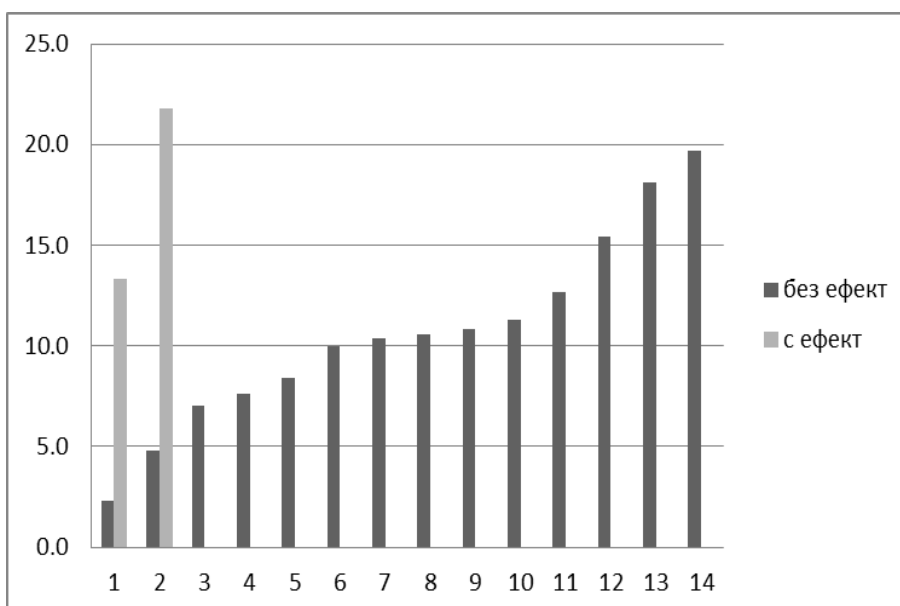
Таблица 51. Промени на ОСЖК по време на лечението при реактивиралите инфекцията пациенти (XX-C)

	начало	месец 6	месец 12	месец 18
X	11,9	11,3	8,9	8,9
SD	7,4	9,6	5,0	4,8
Min	2,3	3,1	3,2	2,8
Max	39,9	51,4	23,0	20,0

Таблица 52. Промени на ОСЖК по време на лечението при неотговорилите пациенти (XX-C)

	начало	месец 6	месец 18
X	15,7	10,6	16,5
SD	5,1	7,2	10,2
Min	7,5	4,3	7,7
Max	24,8	29,1	39,2

Фигура 32. Индивидуални стойности на ОСЖК ( $\mu\text{mol/l}$ ) преди лечение на болни с хроничен хепатит В



Фигура 33. Динамика на общи серумни жлъчни киселини ( $\mu\text{mol/L}$ ) при пациенти с ХХ-В и ХХ-С на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин (средни стойности)

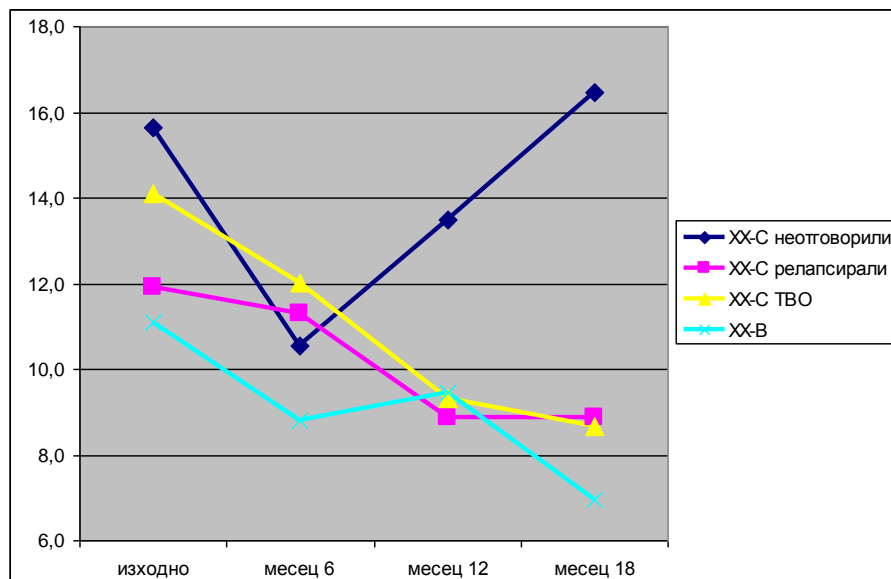


Таблица 53. Промените в нивата на ОСЖК при пациентите с ХХ-В и ХХ-С (Student's t-test)

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

### Неинвазивни скорове за фиброза

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

При пациентите с хроничен хепатит В наблюдавахме значимо увеличение на индексите ASAT/ ALAT, HALT-C, FORNS и Fibro-index на месец 6 в сравнение с изходните,  $p < 0,05$  (табл. 55). В края на терапията, на месец 12, имаше подобна тенденция на повишаване спрямо изходните

стойности на отношението ASAT/ ALAT. Шест месеца след прекратяване на лечението индексите се възвръщат към изходните стойности, с изключение на отношението ASAT/ ALAT, което е с по-високи стойности от изходните и тези на месец 12 (табл. 54, фиг. 7 - 11).

Таблица 54. Неинвазивна оценка на фиброзата при лечение с пегилиран интерферон на хроничен хепатит В ( $X \pm SD$ , минимална – максимална стойност).

	Изходно	Месец 6	Месец 12	Месец 18
AST/ALT	0.66 ± 0.25 (0.36 - 1.34)	0.83 ± 0.33 (0.49 - 2.06)	0.9 ± 0.34 (0.42 - 1.75)	0.92 ± 0.36 (0.42 - 1.57)
HALT-C	0.29 ± 0.15 (0.08 - 0.68)	0.42 ± 0.17 (0.12 - 0.8)	0.38 ± 0.19 (0.12 - 0.72)	0.34 ± 0.18 (0.14 - 0.78)
FORNS	3.66 ± 2.04 (-0.61 - 8.56)	5.16 ± 2.29 (0.96 - 10.07)	4.56 ± 2.56 (0.4 - 9.93)	3.89 ± 1.79 (0.35 - 7.5)
HUI	0.132 ± 0.169 (0.003 - 0.635)	0.24 ± 0.245 (0.007 - 0.774)	0.19 ± 0.231 (0.002 - 0.784)	0.148 ± 0.156 (0.005 - 0.517)
Fibro-Index	1.49 ± 0.56 (0.54 - 3.2)	1.89 ± 0.47 (1.15 - 2.8)	1.78 ± 0.52 (0.78 - 2.74)	1.41 ± 0.48 (0.62 - 2.17)
HEPASCORE	0.57 ± 0.27 (0.17 - 0.99)	0.62 ± 0.26 (0.17 - 0.99)	0.57 ± 0.28 (0.14 - 0.96)	0.56 ± 0.23 (0.24 - 0.9)

Таблица 55. Промени в стойностите за оценка на фиброзата при пациентите с ХХ-В (Student's t-test)

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

При пациентите с хроничен хепатит С имаше повече отчетливи разлики: наблюдавахме значимо увеличение при лечение с пегилиран интерферон

на 6-ти месец в сравнение с изходните средни стойности на индексите ASAT/ ALAT, HALT-C, FORNS-index, HUI, Fibro- index, HEPASCORE,  $p < 0,05$  (табл. 18 + 19). В последствие при всички скорове наблюдавахме намаляване на стойностите към изходните нива. На месец 18 разликите бяха значими за ASAT/ ALAT, HALT-C и FORNS-index, като при ASAT/ ALAT и HALT-C стойностите бяха значимо по-високи от изходните, а при FORNS-index те бяха значимо по-ниски (табл. 56 и 57, фиг. 34 – 39)

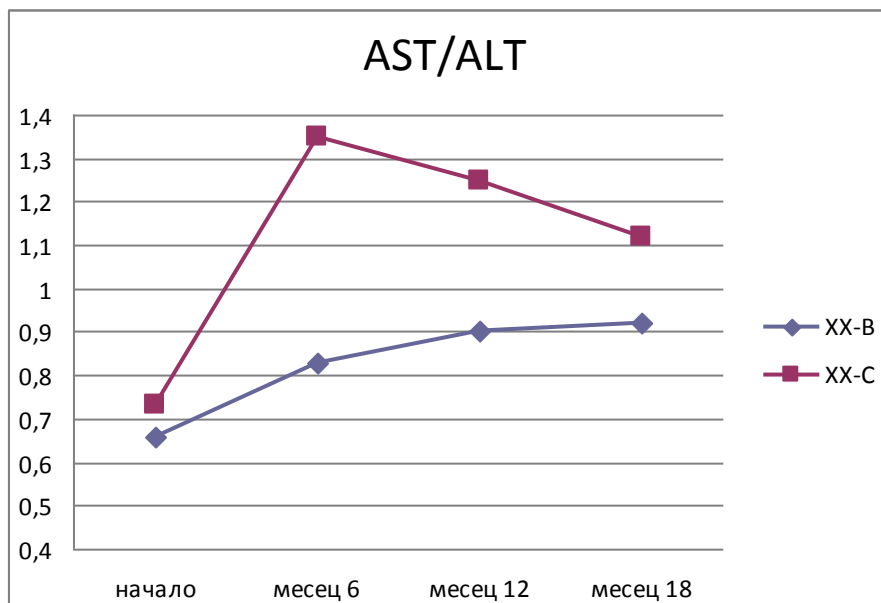
Таблица 56. Неинвазивна оценка на фиброзата при лечение с пегилиран интерферон на хроничен хепатит С ( $X \pm SD$ , минимална – максимална стойност)

	Изходно	Месец 6	Месец 12	Месец 18
AST/ALT	0.73 ± 0.26 (0.37 - 1.96)	1.35 ± 0.49 (0.56 - 2.84)	1.25 ± 0.49 (0.31 - 3.07)	1.12 ± 0.47 (0.38 - 3.13)
HALT-C	0.28 ± 0.2 (0.01 - 1)	0.54 ± 0.22 (0.1 - 1)	0.47 ± 0.21 (0.09 - 0.97)	0.36 ± 0.23 (0.02 - 0.99)
FORNS	4.67 ± 1.85 (-0.7 - 8.94)	5.41 ± 1.91 (0.09 - 10.05)	5.01 ± 1.91 (0.73 - 9.7)	4.04 ± 1.93 (-0.91 - 8.77)
HUI	0.1 ± 0.124 (0 - 0.551)	0.18 ± 0.187 (0 - 0.813)	0.137 ± 0.157 (0.001 - 0.666)	0.099 ± 0.135 (0 - 0.606)
Fibro-Index	1.42 ± 0.59 (-0.54 - 2.8)	1.8 ± 0.51 (0 - 2.73)	1.59 ± 0.47 (0.46 - 3.04)	1.25 ± 0.54 (-0.56 - 2.79)
HEPASCORE	0.51 ± 0.31 (0.04 - 1)	0.62 ± 0.3 (0.05 - 1)	0.52 ± 0.29 (0.08 - 1)	0.45 ± 0.29 (0.08 - 1)

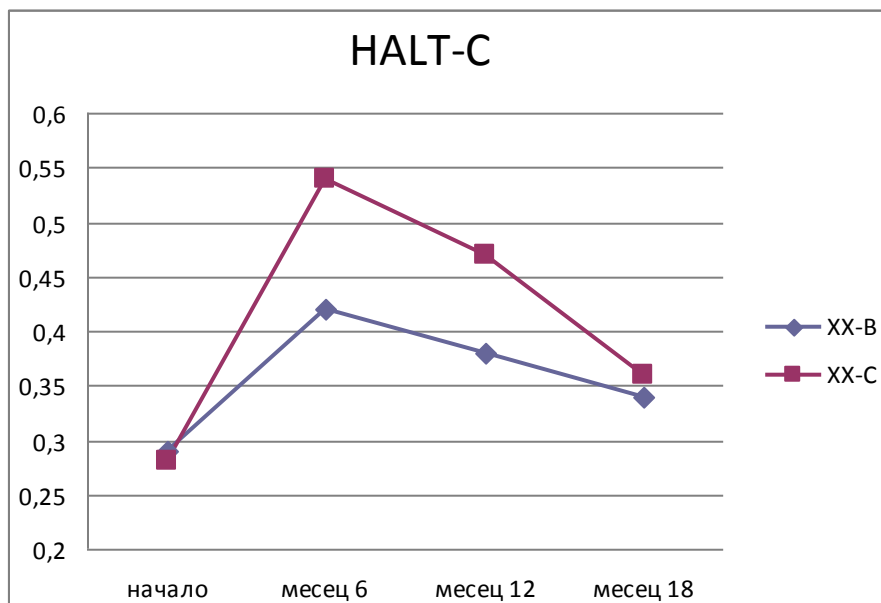
Таблица 57. Промените в стойностите за оценка на фиброзата при пациентите с ХХ-С (Student's t-test)

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

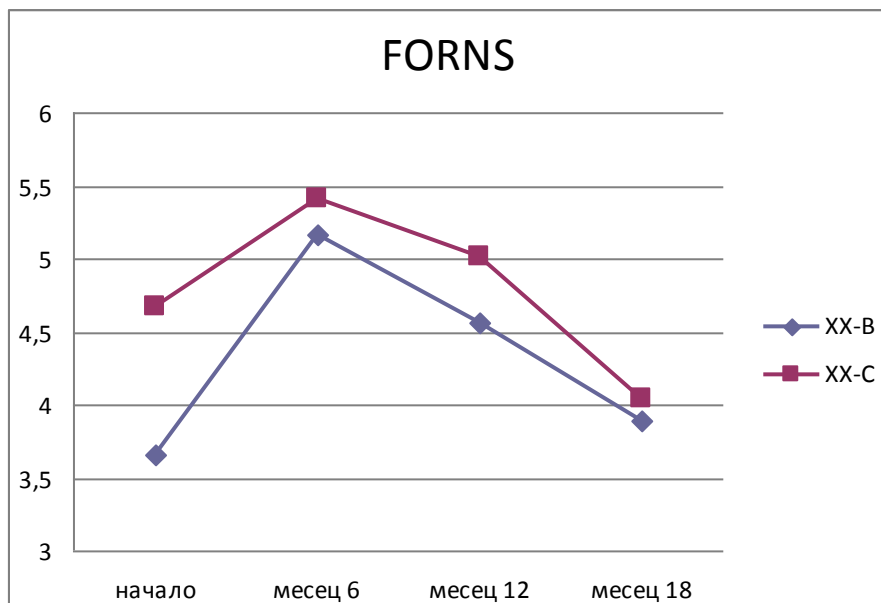
Фигура 34. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



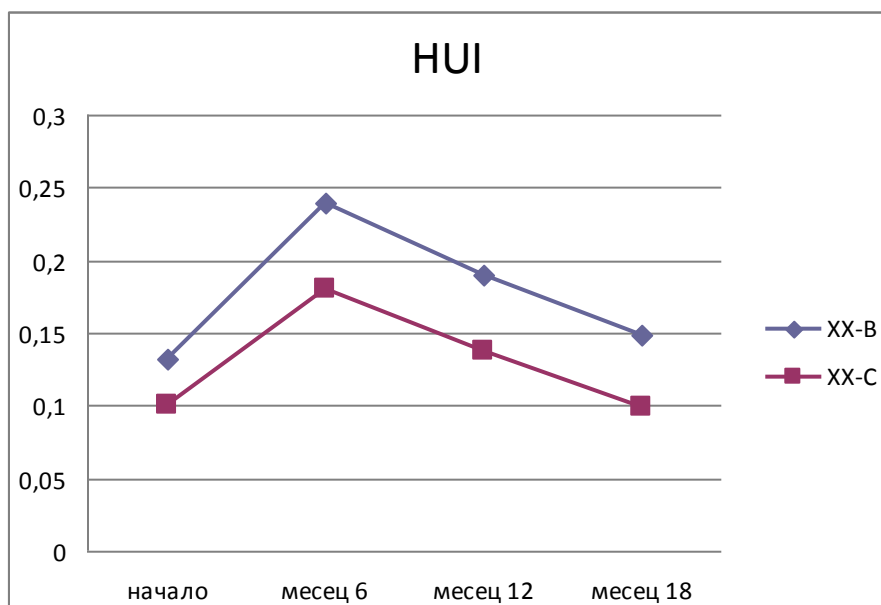
Фигура 35. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



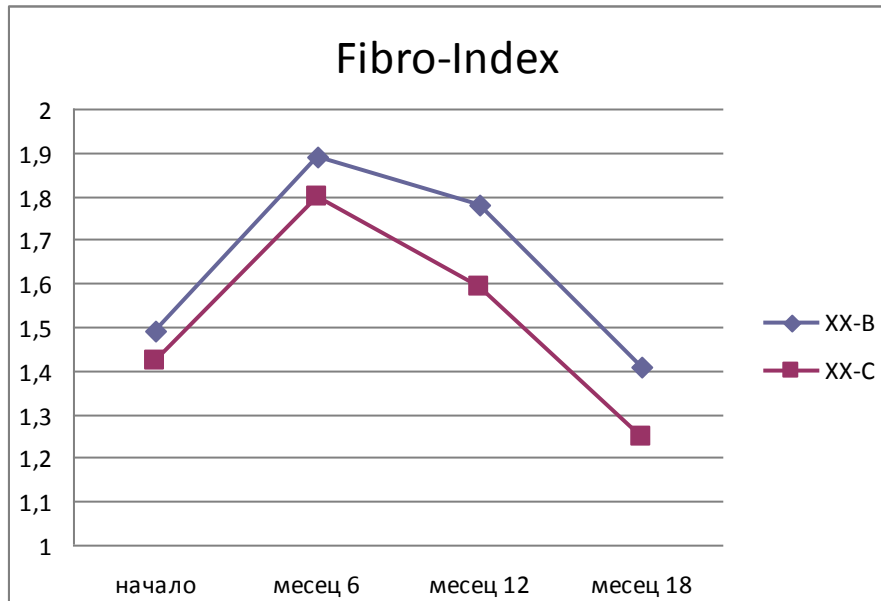
Фигура 36. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



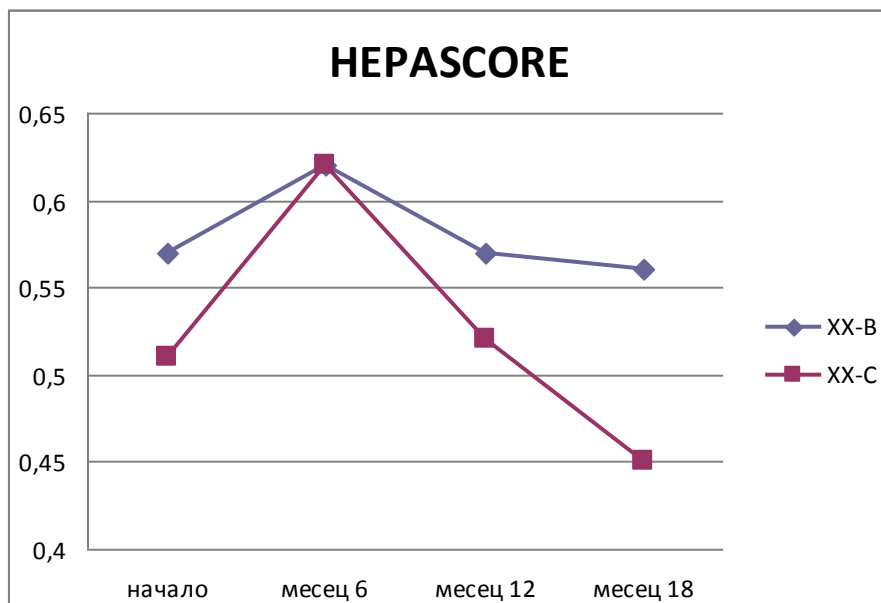
Фигура 37. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



Фигура 38. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С



Фигура 39. Неинвазивни скорове за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен хепатит В и С

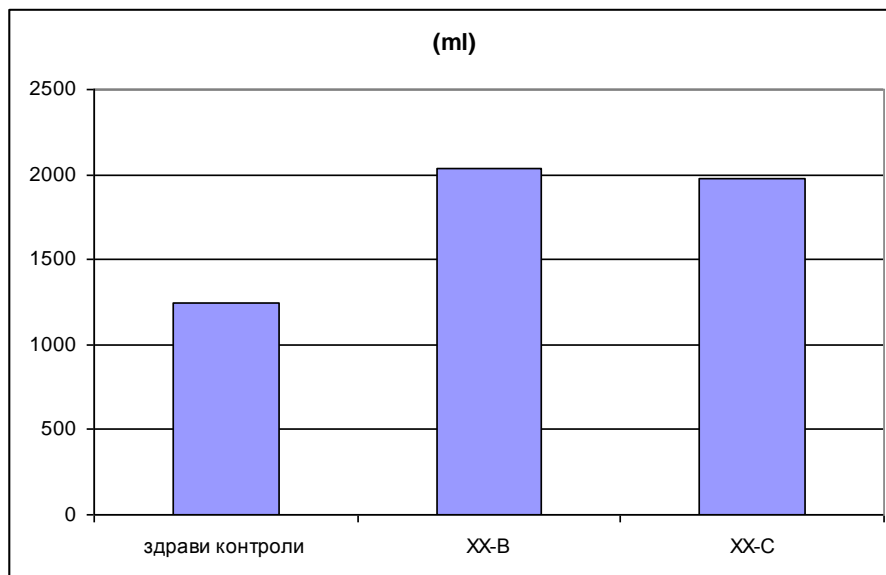


## Чернодробен обем

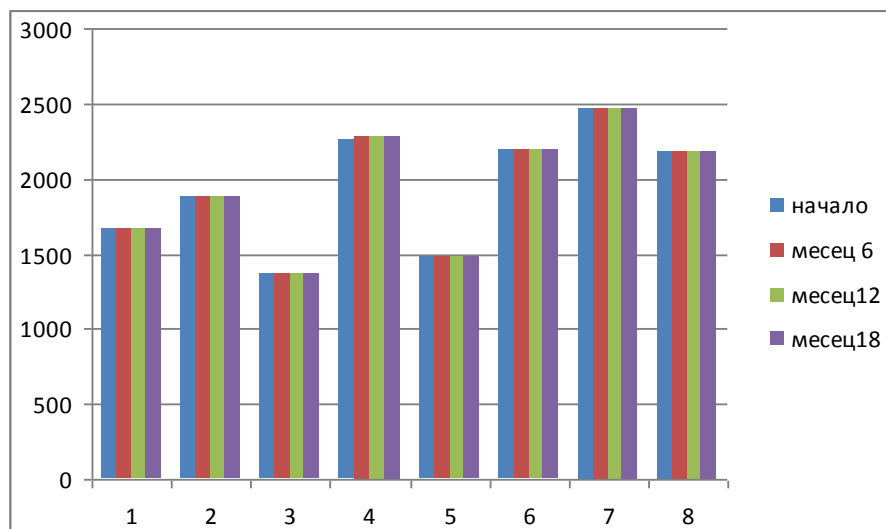
При пациентите с ХХ-В и ХХ-С чернодробният обем е по-голям в сравнение със здравите контроли с около 35%,  $p < 0,05$  (фиг. 40)

При част от пациентите с хроничен хепатит В (8 пациента) и С (22 пациента) оценихме ехографски обем на черния дроб изходно, на 6-ти месец, в края на лечението (месец 12) и шест месеца след провеждането му (месец 18). Не наблюдавахме значима промяна в обема в различните етапи от проведеното лечение,  $p > 0,4$ , (фиг. 41, 42, 43).

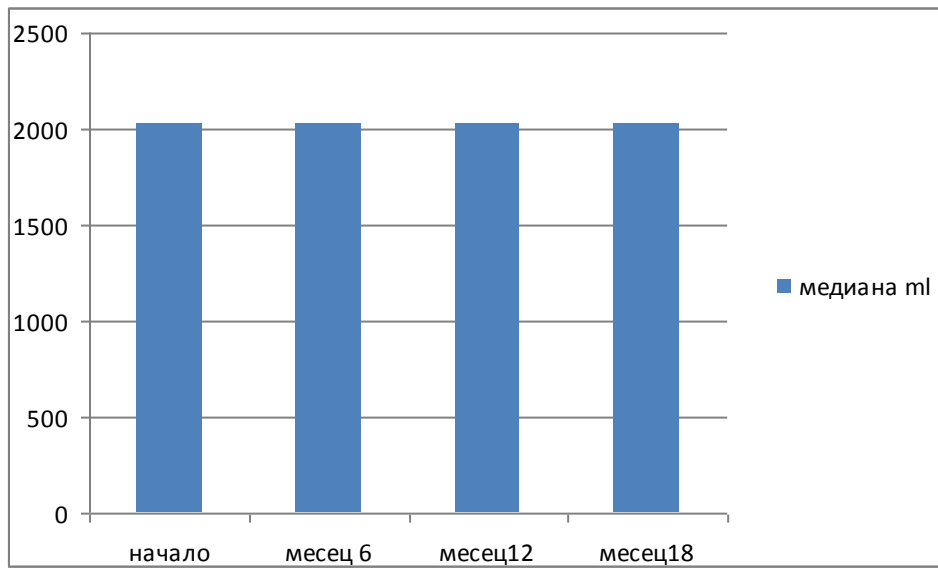
Фигура 40. Обем на черния дроб при здрави контроли и пациенти с хроничен хепатит В и С преди започване на лечение.



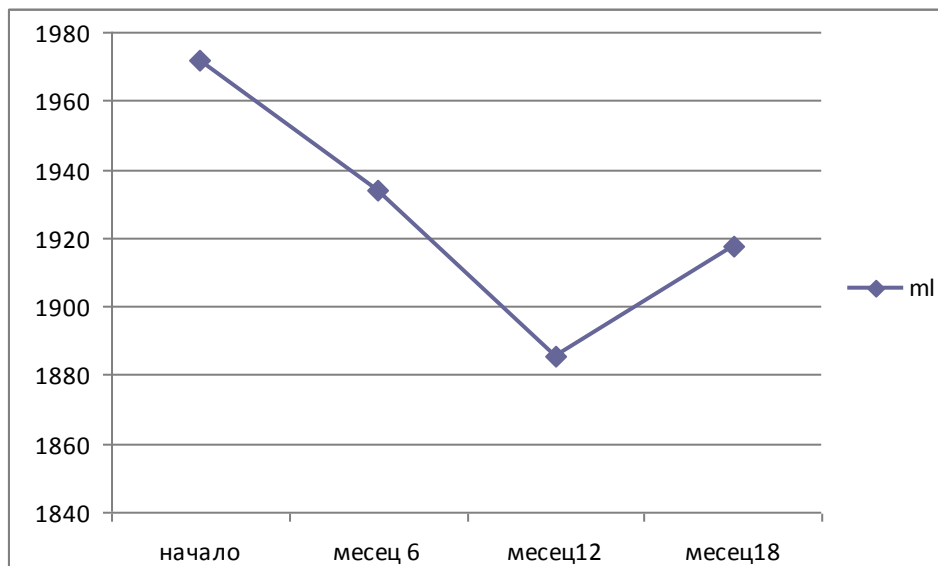
Фигура 41. Обем на черния дроб (ml), индивидуални данни пациенти с хроничен хепатит В.



Фигура 42. Обем на черния дроб, пациенти с хроничен хепатит В.



Фигура 43. Обем на черния дроб, пациенти с хроничен хепатит С, средни стойности.



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

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме и промяната в LDS във времето – изходно, на месец 6, месец 12 и месец 18 (шест седмици след приключване на лечението) (табл. 58, фиг. 44).

Таблица 58. Стойности на LDS в хода на проследяването при пациенти с хроничен хепатит В и С.

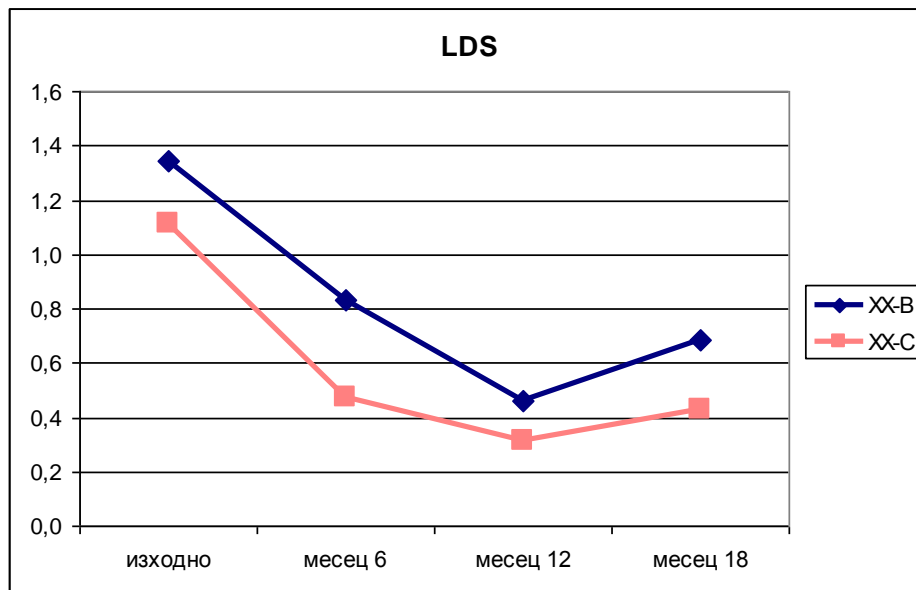
	LDS	изходно	месец 6	месец 12	месец 18
XX-B	X	1,3	0,8	0,5	0,7
	SD	1,1	0,7	0,7	0,9
	Min	0	0	0	0
	Max	5	3	3	3
XX-C	X	1,1	0,5	0,3	0,4
	SD	0,8	0,7	0,6	0,7
	Min	0	0	0	0
	Max	4	3	2	3
Student's t-test	p=	0,2	0,03	0,3	0,2

При пациентите с хроничен хепатит В и С наблюдаваме значимо намаляване на тежестта на чернодробното увреждане още на 6-ти месец от началото на противовирусното лечение, значимо за XX-C,  $p < 0,05$ , като тази тенденция се запазва и в края на терапията. Шест месеца след проведеното лечение тежестта на заболяването и при XX-B и при XX-C е значимо по-ниска от изходната (табл. 59, фиг. 44). Не намерихме разлика в стойностите на LDS между XX-B и XX-C изходно, на 12-ти месец и шест месеца след приключване на лечението (табл. 60).

Таблица 59. Промени в LDS при пациентите с хроничен хепатит В и С (Student's t-test)

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

Фигура 44. Динамика на тежестта на чернодробното увреждане при хроничен хепатит В и С.



### Заклучения:

1. При хроничен хепатит В и С, наложил провеждане на противовирусно лечение, се наблюдават патологични стойности в лабораторните показатели отразяващи цитолиза (основно АСАТ и АЛАТ).
2. Промяна по отношение на холестаза: установихме намаляване на стойностите на ГГТ при пациентите с хроничен хепатит С от 6-ти месец от началото на лечението, което персистира в края на същото и шест месеца след приключването му. Стойностите на билирубина намаляват на 6-ти и 12-ти месец от началото на терапията при XX-B, и на 12-ти при XX-C, при двете групи средните стойности се връщат на изходните си нива на месец 18.
3. Не наблюдавахме клинично значими промени в белтъчносинтезиращата функция на черния дроб, нито в нивата на ИгГ.

4. Промяната в серумните нива на жлъчните киселини показва подобрене в билиарната транспортна функция по време на лечението на хроничен вирусен хепатит В и и при отговорилите на терапията пациенти с ХХ-С, което персистира и шест месеца след прекратяването му.
5. Наблюдаваме намаляване на стойностите на аполипопротеин А1 при пациентите с ХХ-С на 6-ти и 12-ти месец от противовирусното лечение, шест месеца след приключването му стойностите отново са се покачили и са близки до изходните. Промените на показателя при ХХ-В не са значими. Нивото РІІІNР е значимо по-ниско от изходното шест месеца след приключване на лечението при ХХ-В и ХХ-С, същата тенденция наблюдаваме и за нивата на хиалуронова киселина.
6. Наблюдаваме увеличение на стойностите при всички изследвани неинвазивни маркери за фиброза при ХХ-С на 6-тия месец от началото на лечението. В последствие индексите започват да спадат към изходните си стойности, значими разлики с изходните стойности с тези на 6-ти месец след приключване на лечението има при АСАТ/ АЛАТ и НАЛТ-С, като те остават по-високи, докато при FОРNS спадат до нива по-ниски от изходните. При ХХ-В също наблюдаваме повишение на стойностите на изследваните индекси и скорове за фиброза на месец 6. Следва спадане на същите като на месец 18 няма значими разлики в сравнение с изходните им нива. Изключение прави отношението АСАТ/ АЛАТ, което продължава да нараства значимо и на месец 12 и 18, в сравнение с изходните си стойности.
7. Има значима разлика в чернодробните обеми при пациентите с ХХ-В и ХХ-С в сравнение със здрави контроли. Обемът не се променя в различните етапи от лечението.

8. При хроничен хепатит В и С тежестта на чернодробното увреждане, оценена чрез LDS, намалява значимо още на 6-ти месец от началото на интерфероновата терапия, тази тенденция се задържа и в края на лечението. Шест месеца след проведената терапия стойностите на LDS продължават да са по-ниски от тези преди проведено лечение.

### **Промените в нивата на острофазови белтъци в хода на интерфероново лечение при пациентите с хроничен В и С хепатит**

#### **Феритин**

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме промените в нивата на серумния феритин (референтни стойности: 0,066 - 0,880 nmol/l), при започване на противовирусно лечение (съответно пегилиран интерферон и пегилиран интерферон и рибавирин), на 6-ти месец, в края (месец 12) и шест месеца след приключване на терапията (месец 18) (табл. 60 и 62). И при ХХ-В и при ХХ-С установихме повишаване на нивата му на месец 6 и последващото им спадане в края на лечението и при проследяването на месец 18 (фиг. 45 – 49). Промените са по-изразени при ХХ-С, чиито нива се повишават на месец 6 около 3 пъти над изходните, докато при ХХ-В се наблюдава двукратно увеличение. На месец 18 при ХХ-С установихме стойности на феритин значимо по-ниски от изходните (табл. 61 и 63).

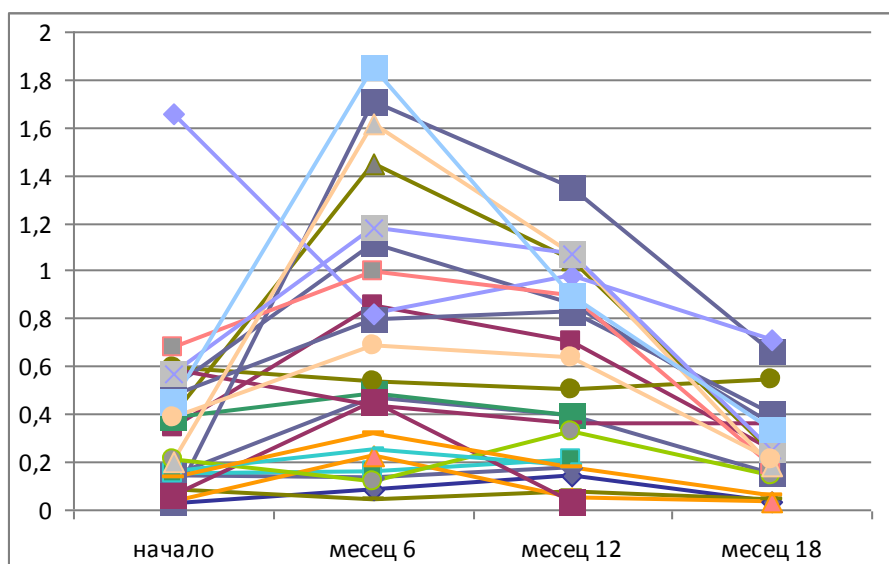
Таблица 60. Проследяване нивата на феритин (nmol/l) при пациентите с ХХ-В по време на лечение с пегилиран интерферон

	<b>начало</b>	<b>месец 6</b>	<b>месец 12</b>	<b>месец 18</b>
X	0,350	0,698	0,556	0,271
SD	0,346	0,547	0,397	0,201
Min	0,025	0,040	0,033	0,031
Max	1,657	1,846	1,345	0,710

Таблица 61. Промени в нивата на феритин при пациентите с хроничен хепатит В по време на лечение с пегилиран интерферон (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ месец 6	0,01
изходно/ месец 12	0,06
изходно/ месец 18	0,4
месец 6/ месец 12	0,3
месец 6/ месец 18	0,002
месец 12/ месец 18	0,007

Фигура 45. Динамика на нивата на феритин (nmol/l) при пациенти с ХХ-В по време на лечение с пегилиран интерферон



Фигура 46. Индивидуални стойности на феритин при пациентите с ХХ-В

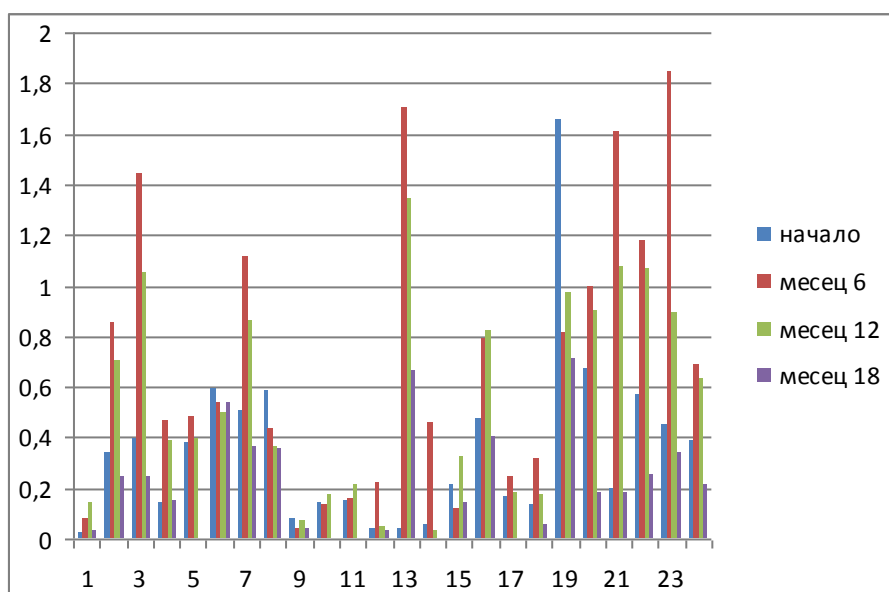


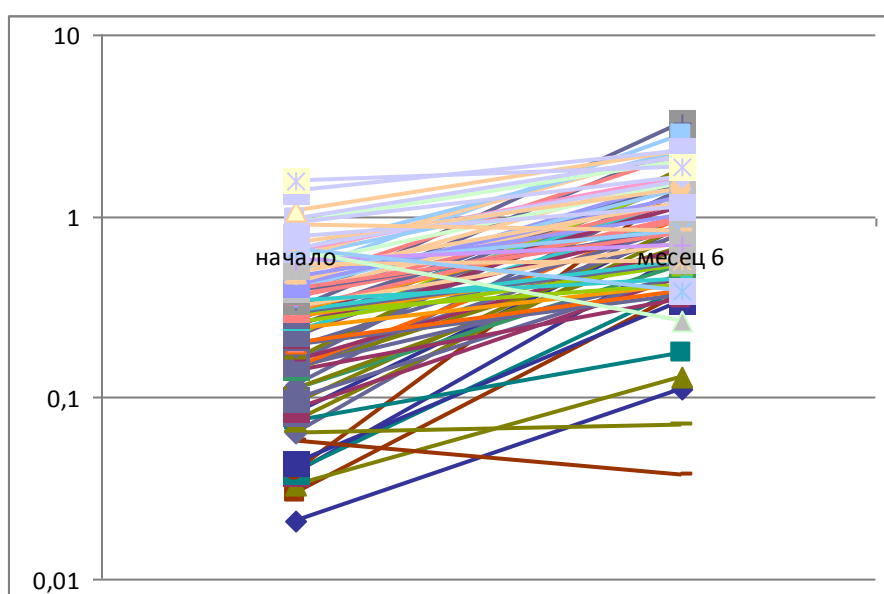
Таблица 62. Проследяване нивата на феритин (pmol/l) при пациентите с ХХ-С по време на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин

	начало	месец 6	месец 12	месец 18
X	0,355	1,091	0,752	0,217
SD	0,299	0,675	0,621	0,199
Min	0,021	0,037	0,028	0,009
Max	1,580	3,282	3,049	0,839

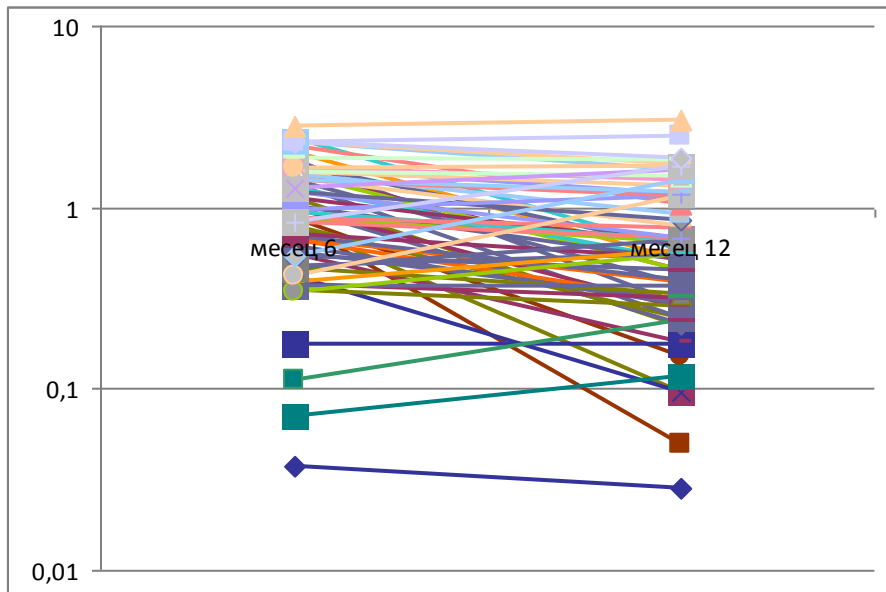
Таблица 63. Промени в нивата на феритин при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

Сравнение	p=
изходно/ месец 6	9,7E-17
изходно/ месец 12	6,6E-07
изходно/ месец 18	0,001
месец 6/ месец 12	0,002
месец 6/ месец 18	6,6E-20
месец 12/ месец 18	2,0E-10

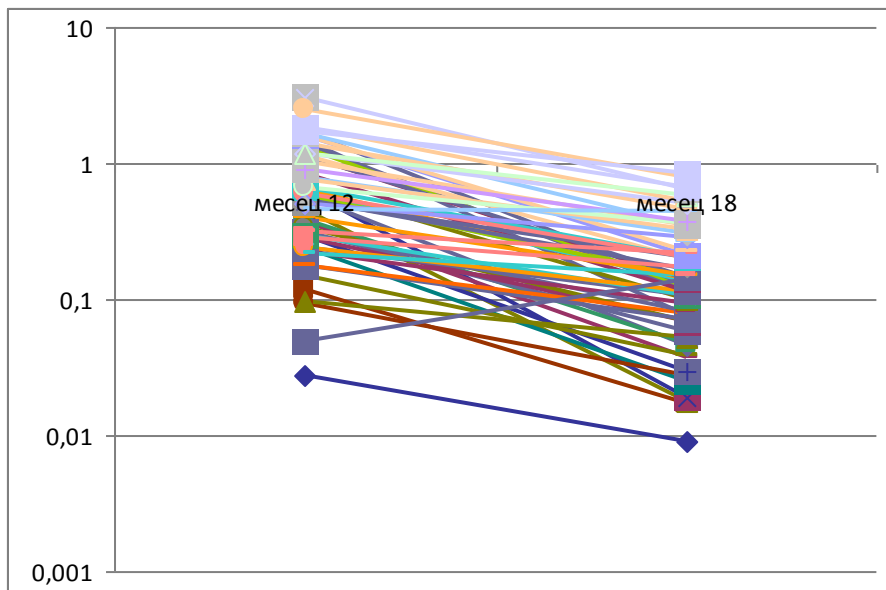
Фигура 47. Динамика на нивата на феритин (pmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на лечението – месец 6



Фигура 48. Динамика на нивата на феритин (pmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на месец 6 – месец 12



Фигура 49. Динамика на нивата на феритин (pmol/l) при пациенти с ХХ-С, начало на месец 12 – месец 18



## Алфа2-макроглобулин

При пациентите с хроничен хепатит В и С проследихме промените в нивата на алфа2-макроглобулин (референтни стойности: 1,2 – 3,1 g/l), при започване на противовирусно лечение (съответно пегилиран интерферон и пегилиран интерферон и рибавирин), на 6-ти месец, в края (месец 12) и шест месеца след приключване на терапията (месец 18) (табл. 64 и 66). При ХХ-В и ХХ-С установихме намаляване на нивата му на месец 6 и последващото им повишаване в края на лечението и при проследяването на месец 18 (фиг. 50, 51). При ХХ-В при проследяването шест месеца след проведеното лечение нивата на алфа2-макроглобулин бяха по-високи от изходните, без промените да са статистически значими (табл. 64 и 65). При ХХ-С отчетохме значим спад на месец 6 ( $p < 0,05$ ), с последващо повишаване на нивата в края на терапията и достигане на стойности близки до изходните на месец 18 (табл. 66, 67).

Фигура 50. Динамика на нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациенти с ХХ-В, по време на лечение с пегилиран интерферон

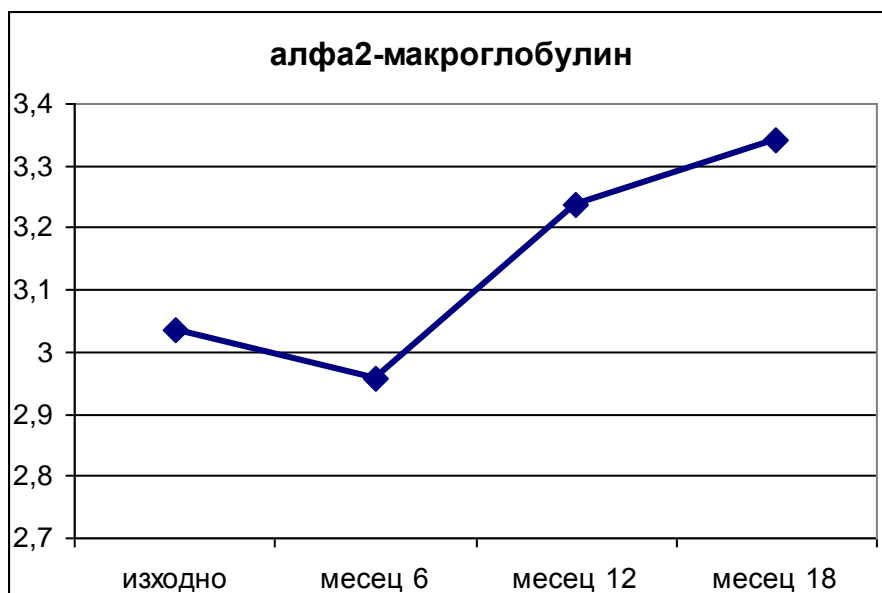


Таблица 64. Проследяване нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациентите с ХХ-В по време на лечение с пегилиран интерферон

	начало	месец 6	месец 12	месец 18
X	3,04	2,96	3,24	3,34
SD	0,78	0,77	0,87	0,88
Min	1	1	1,2	1,1
Max	4,5	5	5,5	4,9

Таблица 65. Промени в нивата на алфа2-макроглобулин при пациентите с хроничен хепатит В (Student's t-test)

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

Фигура 51. Динамика на нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациенти с ХХ-В, по време на лечение с пегилиран интерферон

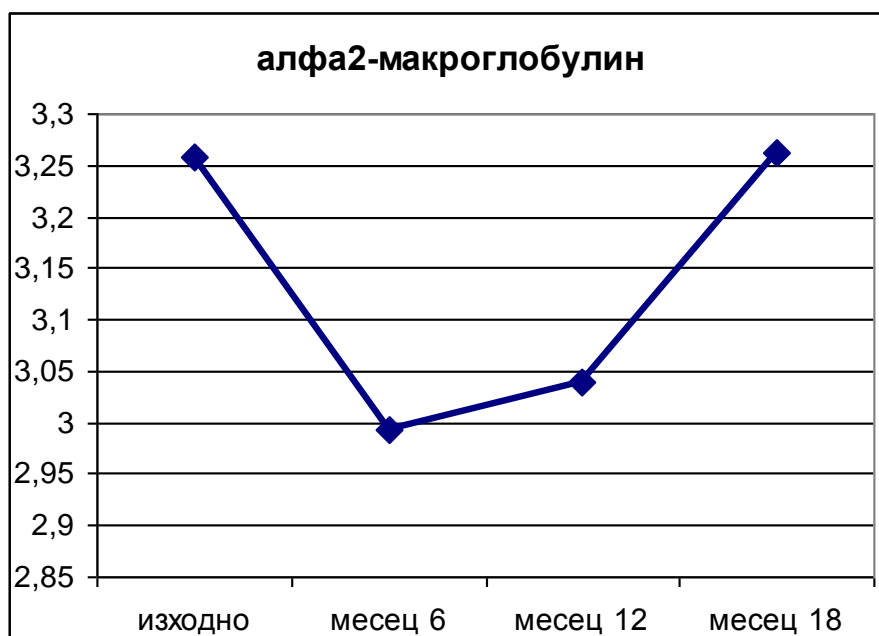


Таблица 66. Проследяване нивата на алфа2-макроглобулин (g/l) при пациентите с ХХ-С по време на лечение с пегилиран интерферон и рибавирин

	<b>начало</b>	<b>месец 6</b>	<b>месец 12</b>	<b>месец 18</b>
X	3,26	2,99	3,04	3,26
SD	0,99	0,86	0,89	1,01
Min	1,2	1,2	1,2	1,4
Max	5,7	5,6	4,8	5,7

Таблица 67. Промени в нивата на алфа2-макроглобулин при пациентите с хроничен хепатит С (Student's t-test)

<b>Сравнение</b>	<b>p=</b>
изходно/ месец 6	0,03
изходно/ месец 12	0,08
изходно/ месец 18	0,5

Статистически не намерихме значима корелация между нивата на феритин и алфа2-макроглобулин по време на лечението при пациентите с ХХ-В и ХХ-С (табл. 68 и 69).

Таблица 68. Корелационни отношения на нивата на феритин и алфа2-макроглобулин по време на лечението при пациентите с ХХ-В

	<b>начало</b>	<b>месец 6</b>	<b>месец 12</b>	<b>месец 18</b>
r=	0,227	0,256	0,248	-0,147

Таблица 69. Корелационни отношения на нивата на феритин и алфа2-макроглобулин по време на лечението при пациентите с ХХ-С

	<b>начало</b>	<b>месец 6</b>	<b>месец 12</b>	<b>месец 18</b>
r=	0,134	-0,024	-0,139	0,032

## Заклучение

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

## **Чернодробна цироза**

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

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

### **Стандартни лабораторни тестове**

Като цяло много от променливите бяха извън референтните граници. В съответствие с основната диагноза бяха идентифицирани относително пониски еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, общ белтък, албумин и холинестераза. Наблюдавахме по-високи стойности на протромбиново време и ИНР, аРТТ, билирубин, ИгГ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ. Средните стойности на АСАТ бяха около 2 пъти над горна референтна граница, АЛАТ около 1,3 пъти, ГГТ около два пъти (табл. 70).

Таблица 70. Стойности на стандартни лабораторни показатели при пациентите с чернодробна цироза ( $X \pm SD$ , минимум – максимум)

показател	референтни стойности		изходни стойности
	мъже	жени	
еритроцити $10^{12}/L$	4,5 - 6,5	3,8 - 5,8	$4.12 \pm 0.67$ (2.44 - 5.4)
хемоглобин g/L	130 - 180	115 - 165	$126.1 \pm 16$ (86.3 - 157)
хематокрит 1/1	0,4 - 0,54		$0.37 \pm 0.05$ (0.24 - 0.48)
тромбоцити $10^9/L$	150 - 400	150 - 500	$138 \pm 91$ (35 - 451)
ИНР	0,9 – 1,2		$1.41 \pm 0.39$ (0.94 - 2.81)
aPTT sec	26 - 40		$34 \pm 4.8$ (25.5 - 50)
общ белтък g/L	64 - 73		$72.5 \pm 7.2$ (55.4 - 87.4)
албумин g/L	35 - 53		$33.6 \pm 6.6$ (21.7 - 51.7)
общ билирубин $\mu\text{mol}/L$	0 - 24		$42.9 \pm 46.5$ (4.8 - 240.1)
директен билирубин $\mu\text{mol}/L$	0,8 - 8,5		$23.7 \pm 32.8$ (1.6 - 188.1)
АСАТ U/L	10 - 34	10 - 31	$67 \pm 55$ (22 - 334)
АЛАТ U/L	4 - 37		$48 \pm 49$ (7 - 317)
ГГТ U/L	0 - 55	0 - 38	$92 \pm 83$ (13 - 440)
АФ U/L	53 - 128	42 - 98	$136 \pm 56$ (52 - 295)
холинестераза kU/L	4.76 – 14.44	4.66 – 14.44	$3.97 \pm 2.04$ (1.54 - 11.08)
ИгГ g/L	8 - 18		$18.49 \pm 6.07$ (8.71 - 39.62)

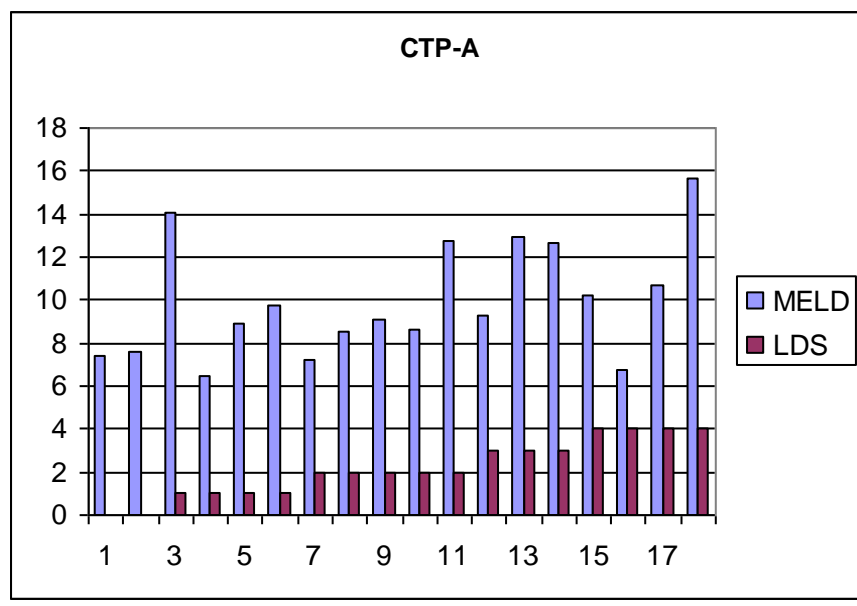
## Скорове за оценка тежестта на чернодробното заболяване

Оценихме тежестта на чернодробното заболяване посредством Child-Turcotte-Pugh (Child), MELD и Liver Damage Score (LDS). Установихме силна корелация между скоровете при оценените изходно пациенти (табл. 71)

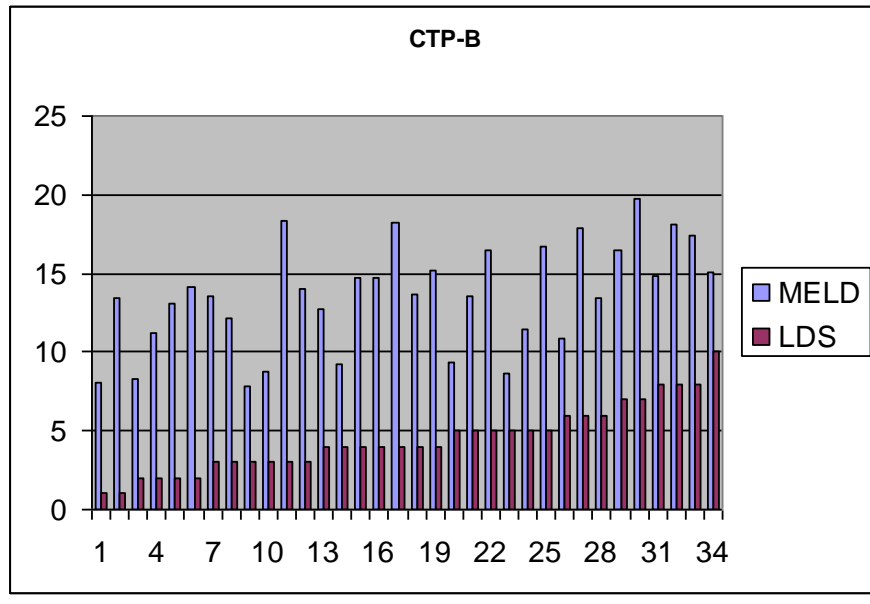
Таблица 71. Корелации между използваните скорове за оценка тежестта на чернодробното увреждане

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

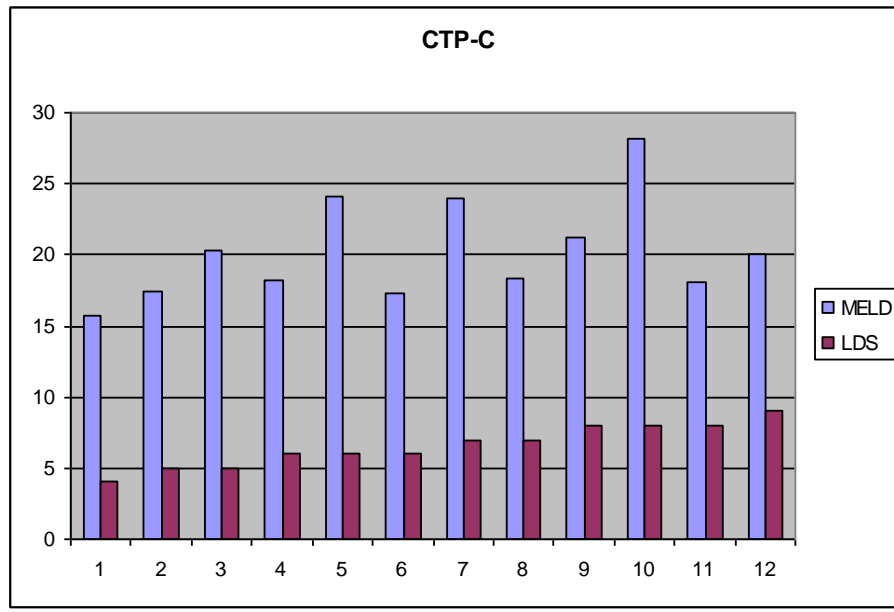
Фигура 52. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child A



Фигура 53. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child B



Фигура 54. Индивидуални стойности на MELD и LDS при пациентите с Child C



Оценихме и индивидуалните стойности на MELD и LDS при пациентите разделени на три групи по Child (фиг. 52 – 54). Установихме, че оценените като Child A пациенти не са хомогенна група – оценени по MELD и LDS при част от тези пациенти има данни за по-тежко чернодробно заболяване.

5% от пациентите с Child A са с рисков MELD скор над 15 (фиг. 52). Една

трета от Child B са с рисков MELD и една втора имат висок LDS, почти една четвърт са с LDS над 5 (фиг. 53) – приближават се към Child C и изискват съответни терапевтични мерки. При Child C има сериозно съвпадение между висок MELD и LDS над 4 – почти пълно съвпадение в информацията от трите сора (фиг. 54, табл. 72).

Таблица 72. Процентно разпределение на пациентите с по-тежко (MELD) или със средно тежко и тежко чернодробно увреждане (LDS) при Child A, B и C пациенти

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

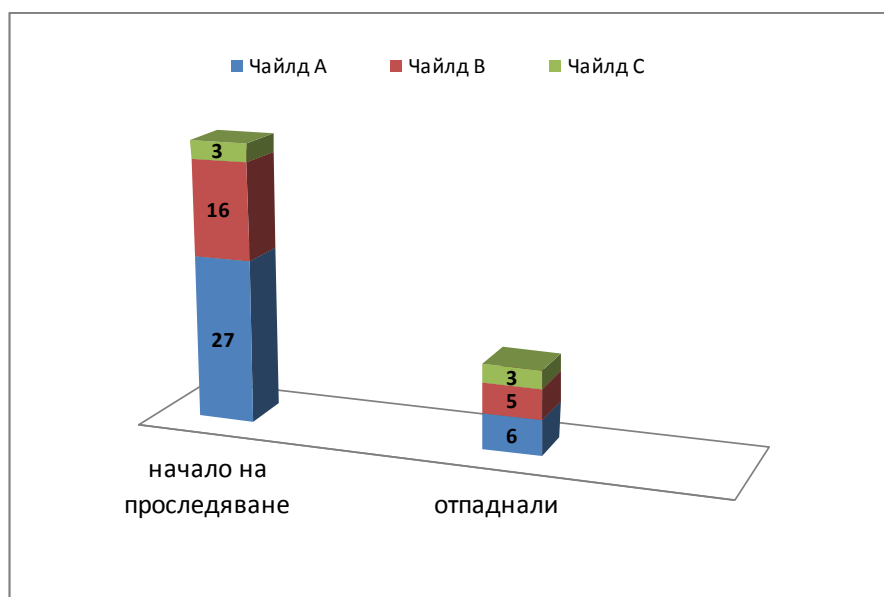
## Child-Turcotte-Pugh (Child скор)

Установихме, че при пациентите с изходно по-голяма тежест на заболяването (оценена чрез средни стойности на Child), рискът да не завършат планираното проследяване е по-голям (табл. 73, фиг. 55). При всички болни с изходен Child C естественият ход на болестта е по-кратък от 12 месеца, това наблюдавахме при една трета от пациентите с Child B и при 22% от пациентите с Child A.

Таблица 73. Разпределение на пациентите по Child на различните етапи от проследяването

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

Фигура 55. Връзка между изходните стойности на Child и продължителността на проследяването



## Model for End Stage Liver Disease (MELD скор)

Изходните стойности на MELD също имат отношение към продължителността на проследяването (табл. 74 и 75, фиг. 56). Изходно средните стойности на MELD при оценените пациенти с чернодробна цирроза бяха  $12,2 \pm 3,4$  (6,4 – 19,3). Оценихме скората и по отделно за всеки от пациентите достигнали предвидените етапи на проследяване (месец 6 и месец 12), както и за тези които не успяхме да проследим поради наличие на чернодробни усложнения.

Таблица 74. Стойности на MELD при проследяване на пациентите ( $X \pm SD$ , минимална – максимална стойност)

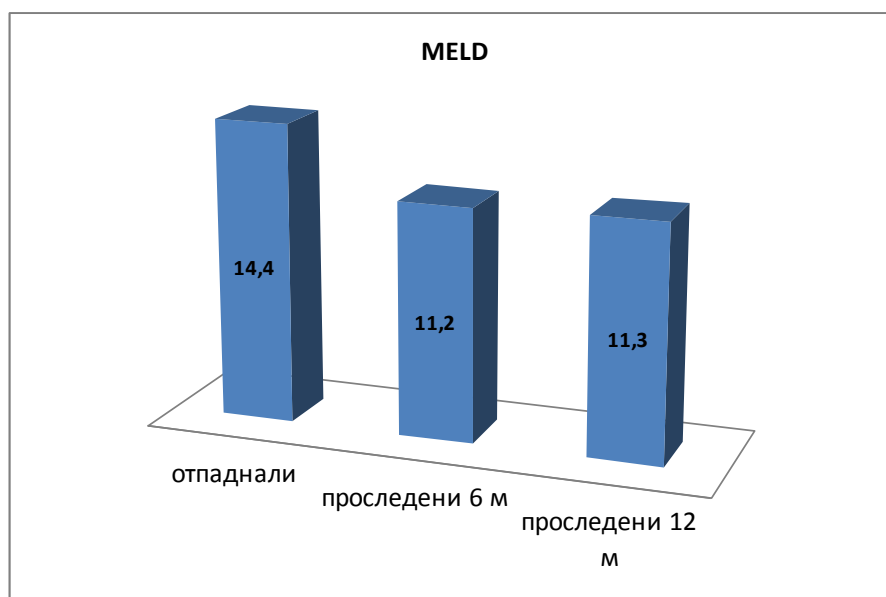
	<b>начало на проследяването</b>	<b>месец 6</b>	<b>месец 12</b>	<b>недостигнали 12 месеца проследяване</b>
Брой пациенти	46	37	32	14
MELD	$12,2 \pm 3,4$ (6,4 – 19,3)	$12,1 \pm 3,7$ (6,4 – 22,0)	$11,6 \pm 3,7$ (6,4 – 21,2)	$14,4 \pm 6,3$ (6,9 - 27,0)

Таблица 75. Разлики в изходните стойностите на MELD (Student's t-test)

<b>пациенти</b>	<b>p=</b>
отпаднали/ проследени месец 6	0,002
отпаднали/ проследени месец 12	0,03

Пациентите, които отпаднаха от предвиденото проследяване поради усложнения на чернодробната цирроза, имаха изходно по-високи средни стойности на MELD от тези проследени 6 и 12 месеца,  $p < 0,05$  (табл. 75). Не намерихме разлики в средните стойности на MELD между проследените 6 и 12 месеца (фиг. 56).

Фигура 56. Връзка между изходните стойности на MELD и продължителността на проследяването



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

При сравнение на тежестта на чернодробното увреждане в естествения ход на заболяването при пациенти с чернодробна цироза, и за LDS установихме по-високи стойности при пациентите, незавършили проследяването в сравнение с тези, оценени на 6-ти месец,  $p < 0,05$  (табл. 77). Няма разлика между пациентите, които проследихме веднъж или два пъти (месец 6 и месец 12). Изходно средните стойности на LDS при оценените пациенти с чернодробна цироза бяха  $2,8 \pm 2,0$  (0–8). Оценихме скората и по отделно при онези достигнали предвидените етапи на проследяване (месец 6 и месец 12), както и тези които не успяхме да проследим поради наличие на чернодробни усложнения (табл. 76, фиг. 57).

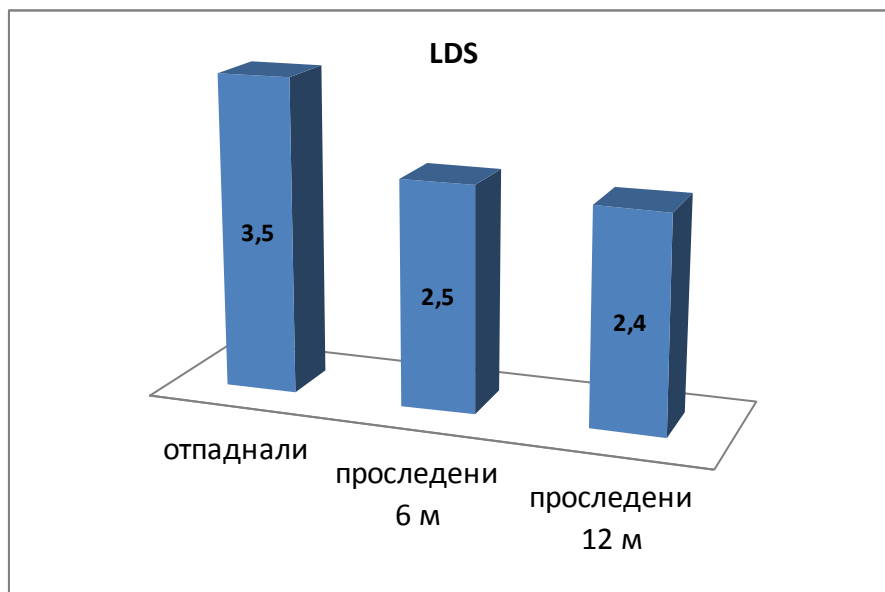
Таблица 76. Стойности на LDS при проследяване на пациенти ( $X \pm SD$ , минимална – максимална стойност)

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

Таблица 77. Разлики в изходните стойностите на LDS (Student's t-test)

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

Фигура 57. Връзка между изходните стойности на LDS и продължителността на проследяването



## Чернодробен обем

Чернодробният обем при пациентите с чернодробна цирроза оценихме ехографски в началото на проследяването и на 6-ти и 12-ти месец след това (табл. 78)

Таблица 78. Стойности на чернодробен обем (ml) в хода на проследяването при пациенти с чернодробна цирроза

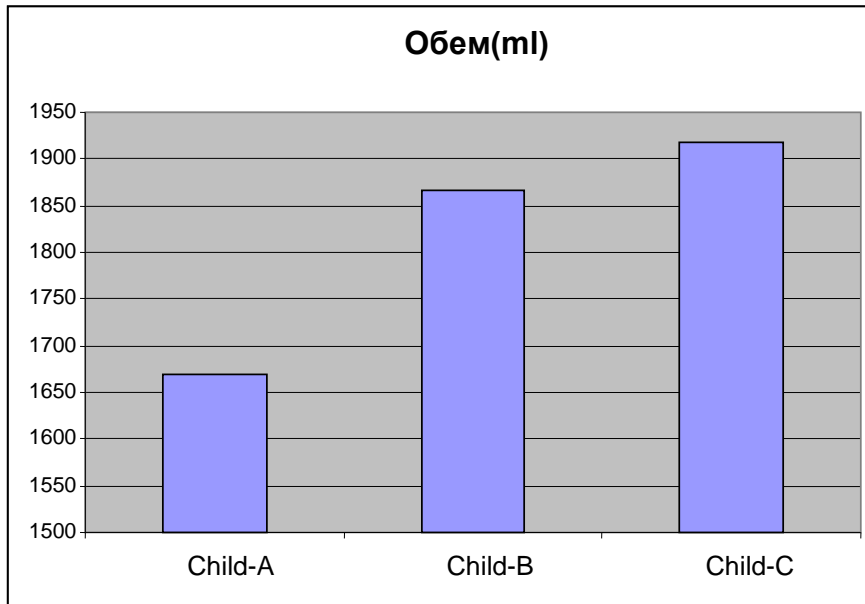
	изходно	месец 6	месец 12
X	1795	1885	1870
SD	378,0	300,8	288,2
Min	898	984	984
Max	2518	2368	2368

Обемът на черния дроб при пациенти с чернодробна цирроза бе по-голям от този при здрави контроли и по-малък от този при пациентите с ХХ-В и ХХ-С,  $p < 0,05$ . Не наблюдавахме значима разлика между стойностите му при пациенти с чернодробна цирроза и начален остър вирусен хепатит А и В, нямаше такива и при проследяването на пациентите с чернодробна цирроза (табл. 79).

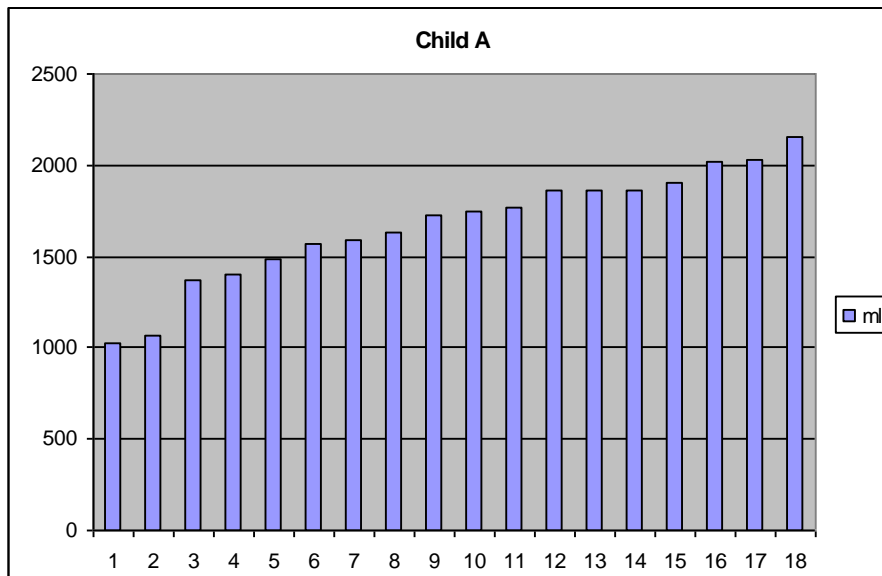
Таблица 79. Различия в чернодробния обем при здрави контроли, остър и хроничен вирусен хепатит и чернодробна цирроза (Student's t-test)

Чернодробен обем	p=
Чернодробна цирроза: изходно/ месец 6	0,2
Чернодробна цирроза: изходно/ месец 12	0,3
Чернодробна цирроза/ здрави контроли	7,4E-14
Чернодробна цирроза/ изходно остър хепатит	0,4
Чернодробна цирроза/ седмица 8 остър хепатит	3,6E-08
Чернодробна цирроза/ ХХ-В и ХХ-С	0,02

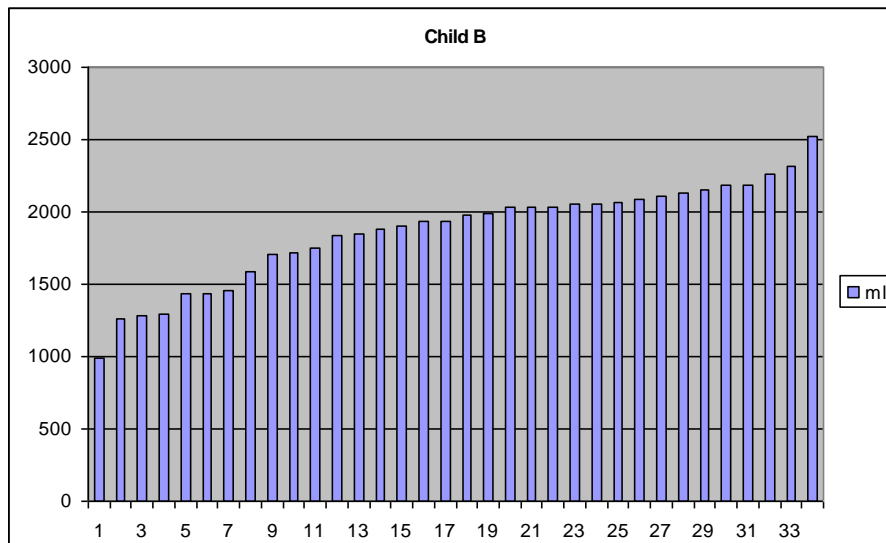
Фигура 58. Чернодробен обем (ml) при пациентите разделени в групи по тежест по Child



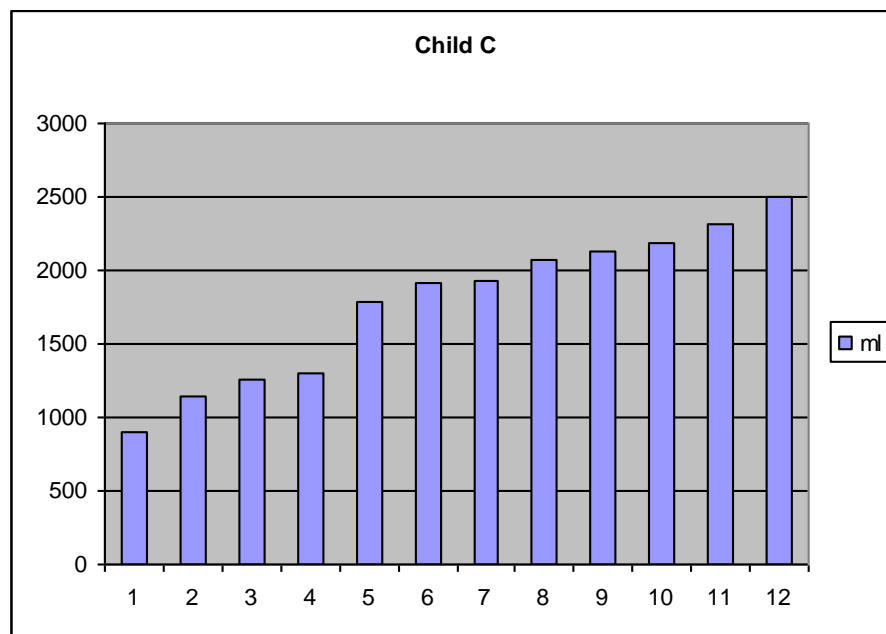
Фигура 59. Индивидуални стойности на чернодробния обем при пациентите с Child A



Фигура 60. Индивидуални стойности на чернодробния обем при пациентите с Child B

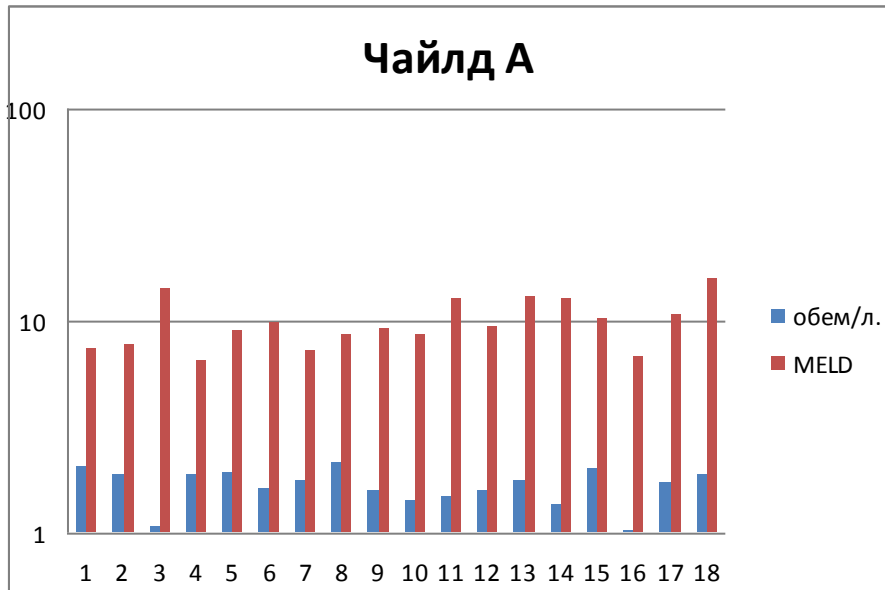


Фигура 61. Индивидуални стойности на чернодробния обем при пациентите с Child C

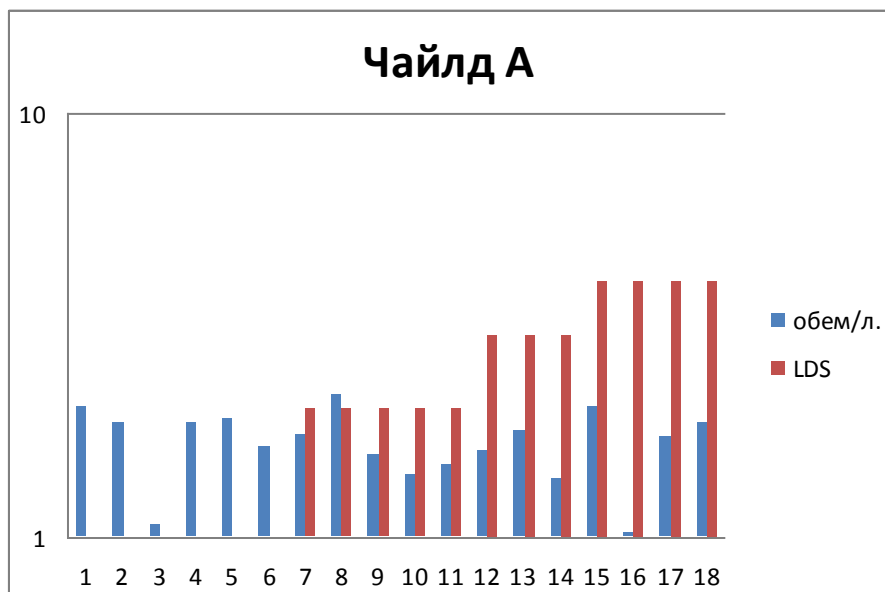


Индивидуалните стойности на чернодробния обем при пациентите в различните групи по Child са разнородни, при пациентите с Child A наблюдавахме обеми между 1020 и 2150 мл, при Child B между 987 и 2520 и при Child C между 898 и 2500 мл. При 17% от пациентите с Child A чернодробният обем е над 2000 мл, докато при пациентите с Child B и C това се наблюдава в съответно 44% и 42% от случаите (фиг. 58 – 61) Не намерихме зависимост между индивидуалните стойности на MELD и LDS от една страна и на чернодробния обем от друга (фиг. 62 – 67).

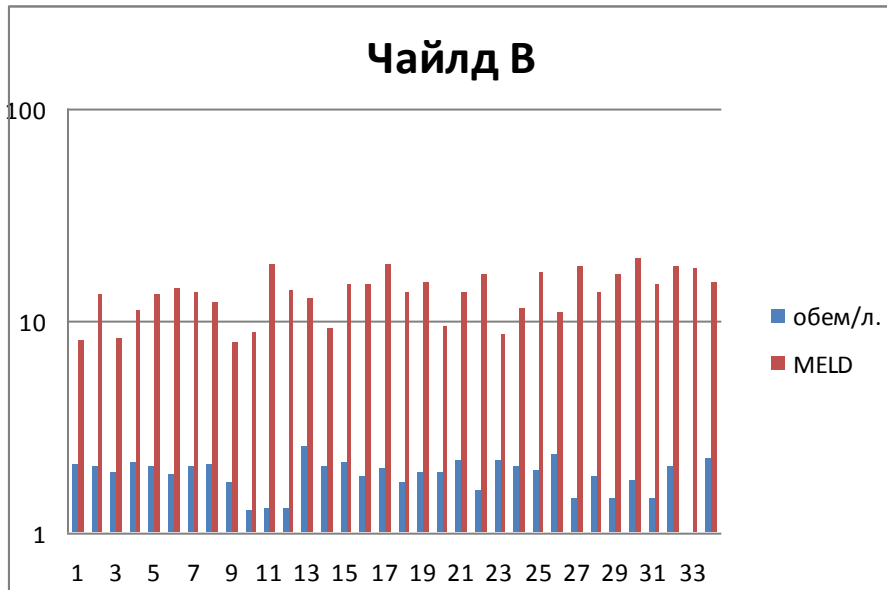
Фигура 62. Индивидуални стойности на чернодробния обем и MELD при пациентите с Child A



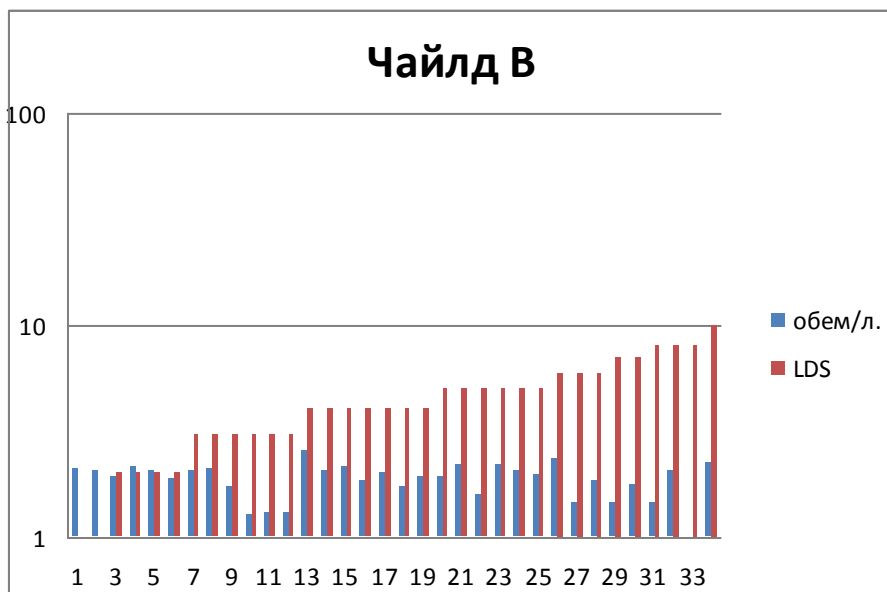
Фигура 63. Индивидуални стойности на чернодробния обем и LDS при пациентите с Child A



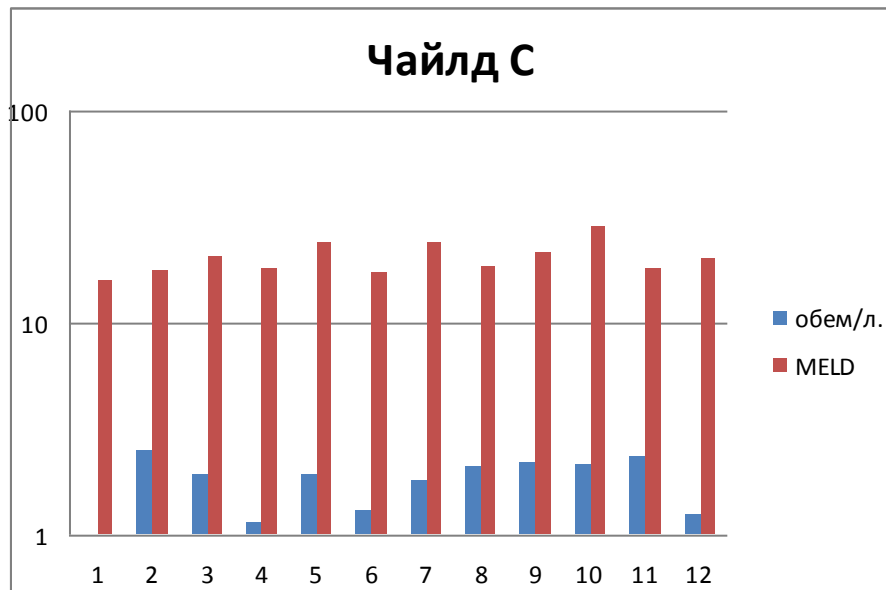
Фигура 64. Индивидуални стойности на чернодробния обем и MELD при пациентите с Child B



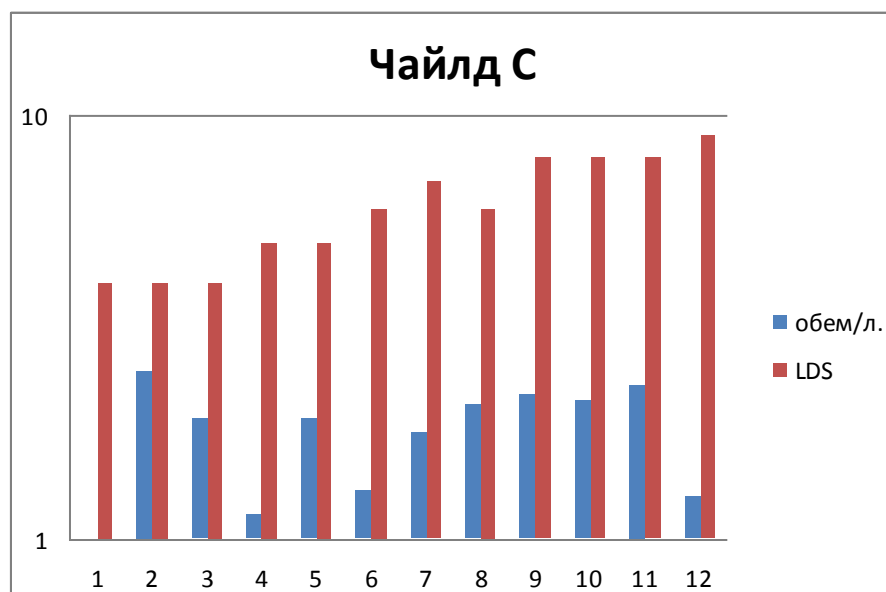
Фигура 65. Индивидуални стойности на чернодробния обем и LDS при пациентите с Child B



Фигура 66. Индивидуални стойности на чернодробния обем и MELD при пациентите с Child C



Фигура 67. Индивидуални стойности на чернодробния обем и LDS при пациентите с Child C



## **Проследяване на болните с чернодробна цироза (естествен ход на болестта)**

Около 30% от общо 46 болни с чернодробна цироза отпаднаха на различен етап при проследяването на шест месеца в рамките на една година (табл. 80).

Основните причини за летален изход бяха хепато-ренален синдром, портална енцефалопатия и чернодробна кома, първичен чернодробен рак. При 45% от починалите намерихме изходни стойности на MELD  $\geq$  15, LDS беше  $\geq$  4 при 55% (табл. 81 – 84, фиг. 68, 69). От 14-те отпаднали болни изходно в Child A бяха 6 пациента (43%), в Child B 5 (36%) и в Child C 3 (21%). Всички пациенти с изходен Child C починаха в рамките на първите 6 месеца от началото на проследяването.

Таблица 80. Пациенти с чернодробна цирроза включени в активно 12  
месечно наблюдение

инициали	пол	изходно	месец 6	месец 12
ИСТ	мъж	+	+	починал
КЯЯ	мъж	+	+	+
АПД	жена	+	+	не се явил
МАС	мъж	+	+	+
МАК	мъж	+	+	+
ВМИ	мъж	+	+	+
ЛВД	мъж	+	+	+
ПДС	мъж	+	+	+
СИВ	жена	+	починал	починал
ГВГ	мъж	+	+	+
МММ	жена	+	починал	починал
ПГТ	жена	+	починал	починал
ПКП	мъж	+	+	+
РВМ	жена	+	починал	починал
РМТ	мъж	+	починал	починал
БТП	мъж	+	починал	починал
АГИ	мъж	+	+	+
СБМ	жена	+	починал	починал
НСБ	мъж	+	+	+
ДВБ	жена	+	починал	починал
ВДМ	мъж	+	+	не се явил
ЛИГ	мъж	+	+	+
ЛМВ	жена	+	+	+
ЛВР	жена	+	+	+
КИЗ	мъж	+	+	+
КАК	мъж	+	+	+
ЖГБ	мъж	+	+	+
ИВИ	мъж	+	+	+
СНП	мъж	+	+	+
МПК	жена	+	+	+
ГГГ	мъж	+	+	+
ДВЖ	мъж	+	+	+
ФСР	мъж	+	+	+
ДСС	жена	+	+	+
КСТ	мъж	+	+	+
НИТ	жена	+	+	починал
АГХ	мъж	+	+	+
ПБН	мъж	+	+	+
МНБ	мъж	+	не се явил	не се явил
ЖВМ	жена	+	+	+
НПМ	жена	+	+	+
ВСХ	жена	+	+	+
ССИ	мъж	+	+	+
ПАК	мъж	+	+	починал
ДДС	жена	+	+	+
АПН	мъж	+	+	+

Таблица 81. Индивидуални стойности на MELD проследени в естествения ход на болестта при пациенти с чернодробна цироза

пациент	изходно	месец 6	месец 12
1	6,4	6,9	6,4
2	10,5	10,4	8,7
3	6,7	7,4	6,4
4	9,5	11,3	12
5	8,9	--	--
6	11	13,2	11,4
7	8	9,9	9,1
8	9,7	9,8	7,8
9	15,8	14,7	13,3
10	6,9	9,7	6,5
11	10,2	12,5	12,3
12	9,3	11,2	11
13	10,2	--	--
14	9,3	10,6	9,8
15	12	--	--
16	9,1	7,6	8,9
17	14,9	--	--
18	18,4	13,5	--
19	13,6	13,4	16,3
20	8,5	6,4	7,5
21	10,3	10,6	9,8
22	6,5	8,2	9,6
23	12,4	19,4	13,5
24	12,9	16,5	18,8
25	11	11,8	13,2
26	7,6	8,3	10,5
27	7,8	8,1	7,5
28	11,9	11,1	13,3
29	8,5	8	8,1
30	14,3	17,1	14,1
31	10,4	12	9
32	12,5	13,6	--
33	15,6	13	12,4
34	7,9	8,4	--
35	11,4	11,7	11,1
36	17,5	16,2	17,7
37	15,9	14,7	14,7
38	17,6	22	21,2
39	9,6	16,4	12,1
40	11,6	--	--
41	10,7	12,1	12,5
42	21,3	--	--
43	17,7	--	--
44	19,3	19	18,9
45	23,8	--	--
46	27	--	--

Таблица 82. MELD при всички пациенти незавършили планираното проследяване поради чернодробни усложнения

изходно	месец 6	месец 12
6,87	9,71	--
8,53	7,98	--
10,22	--	--
11,63	--	--
12,02	--	--
12,48	13,57	--
14,87	--	--
17,74	--	--
21,31	--	--
23,84	--	--
26,96	--	--

Фигура 68. Индивидуални стойности на MELD при пациентите незавършили планираното проследяване поради чернодробно усложнение

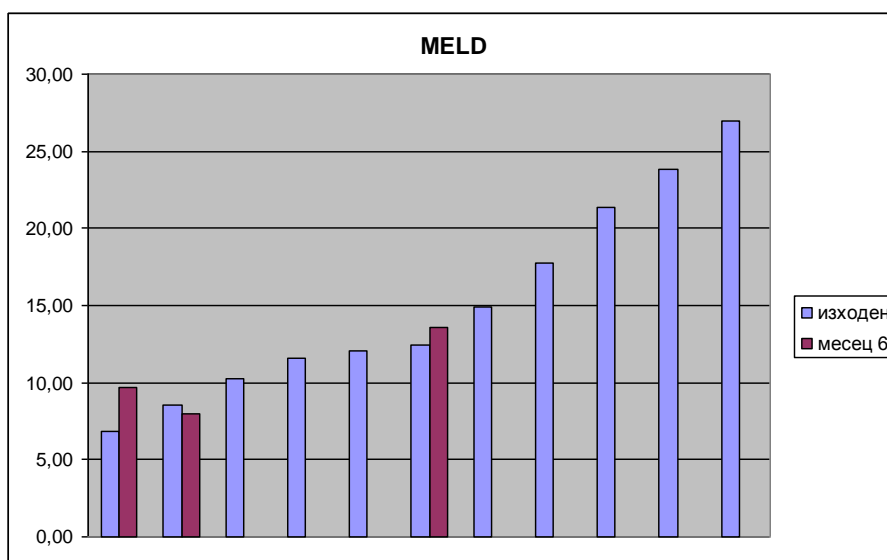


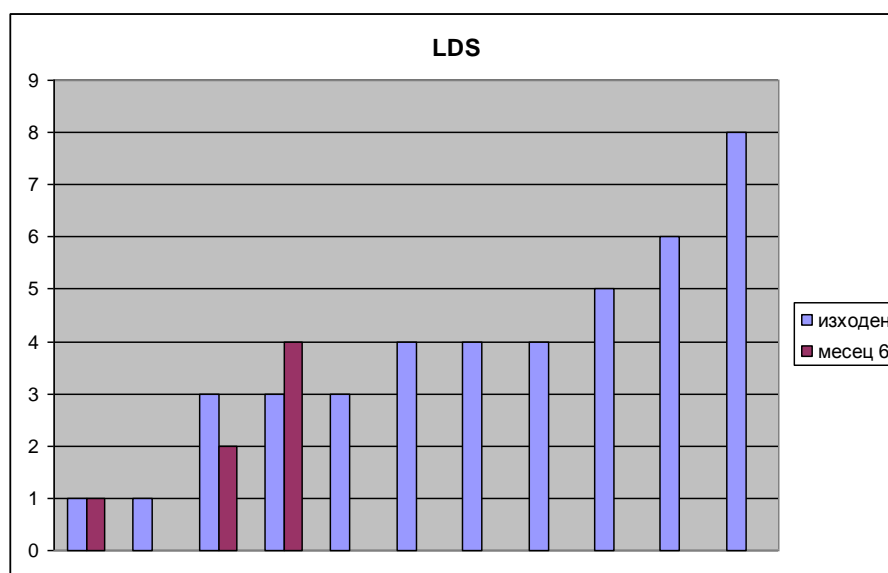
Таблица 83. Индивидуални стойности на LDS проследени в естествения ход на болестта при пациенти с чернодробна цироза

пациент	изходно	месец 6	месец 12
1	0	0	0
2	2	0	1
3	0	0	0
4	1	1	1
5	1	--	--
6	5	6	7
7	0	1	0
8	1	1	0
9	4	3	1
10	1	1	1
11	2	2	3
12	1	2	2
13	4	--	--
14	2	2	1
15	4	--	--
16	1	0	1
17	4	--	--
18	5	2	--
19	1	1	1
20	0	0	0
21	4	4	4
22	0	0	0
23	1	5	2
24	4	5	8
25	3	2	3
26	0	0	0
27	1	0	0
28	3	3	4
29	3	2	4
30	3	3	5
31	1	1	1
32	3	4	--
33	4	4	1
34	1	3	--
35	4	3	5
36	7	4	7
37	4	3	3
38	6	7	9
39	4	5	5
40	1	--	--
41	4	5	5
42	3	--	--
43	6	--	--
44	5	6	3
45	5	--	--
46	8	--	--

Таблица 84. LDS при всички пациенти незавършили планираното проследяване поради чернодробни усложнения

изходно	месец 6	месец 12
1	--	--
1	1	--
3	4	--
3	--	--
3	2	--
4	--	--
4	--	--
4	--	--
5	--	--
6	--	--
8	--	--

Фигура 69. Индивидуални стойности на LDS при пациентите незавършили планираното проследяване



### Заклучения:

1. Много от стойностите на стандартните лабораторни показатели бяха извън референтните граници. Наблюдавахме относително пониски еритроцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити, общ белтък, албумин, холинестераза. Намерихме по-високи стойности на протромбиново време и ИНР, аРТТ, билирубин, ИгГ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ. Средните стойности на АСАТ бяха около 2 пъти над горна референтна граница, АЛАТ около 1,3 пъти, ГГТ около 2 пъти.

2. При болните с чернодробна цироза намерихме добра корелация между Child, MELD и LDS изходно.
3. Използването на трите индекса дава възможност за по-добра характеристика на болните. При 5% от пациентите с Child A MELD е над 15. Една трета от пациентите с Child B са с рисков MELD и една втора имат висок LDS, почти една четвърт са с LDS над 5 и се приближават към Child C, което изисква съответни терапевтични мерки.
4. При Child C има сериозно съвпадение между висок MELD и LDS над 4 – почти пълно съвпадение в информацията от трите сора.
5. При лекуваните без ефект с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревир пациенти, оценената чрез нивото на общи серумни жлъчни киселини депурационна функция е нарушена.
6. Обемът на черния дроб при чернодробна цироза е по-голям от обема при здравите контроли, близък до този при пациентите с остър вирусен хепатит А и В и по-малък от този при хроничен хепатит В и С. Не наблюдавахме значими промени в чернодробния обем при проследяването на пациентите с чернодробна цироза в естествения ход на заболяването в рамките на година. Изглежда, че пациентите с Child A имат по-нисък обем. Не намерихме значима зависимост между стойностите на MELD и LDS и чернодробния обем.
7. Пациентите с по-високи стойности на MELD и LDS са с по-висок риск за фатален изход. Основните причини за летален изход са усложнения на чернодробното заболяване.

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

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

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

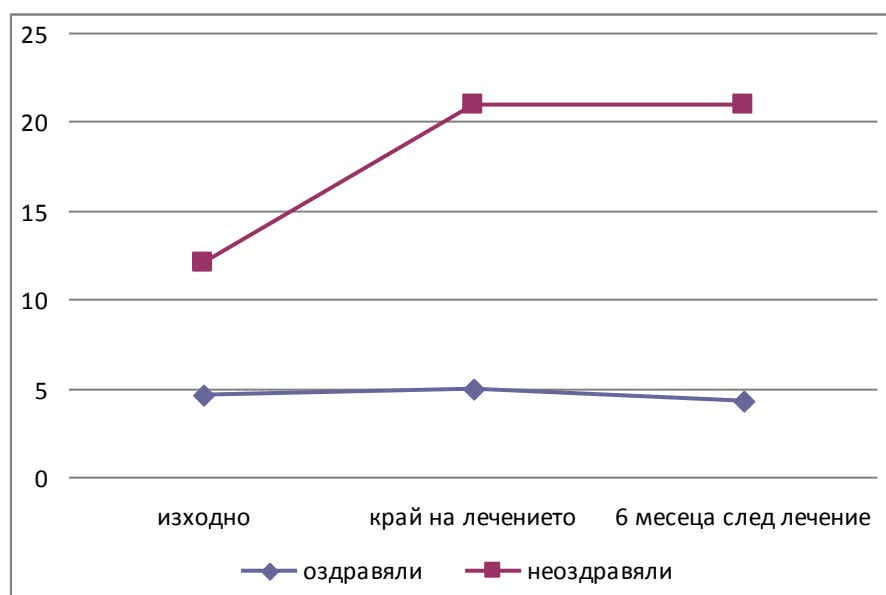
### Общи серумни жлъчни киселини (ОСЖК)

При пациентите с ТВО, средните нива на общи СЖК бяха по-ниски в началото, в края на лечението, както и 6 месеца след приключването му в сравнение с неизлекуваните болни (табл. 85, фиг. 70). При никой от пациентите с ТВО не наблюдавахме изходни стойности на общи СЖК >10  $\mu\text{mol/l}$ .

Таблица 85. ОСЖК в началото, края и на 6-ти месец от проследяване след приключване на противовирусното лечение

ОСЖК	ТВО			Неотговорили, реактивирали		
	медиана	мин	макс	медиана	мин	макс
изходно	4,65	1,4	10	12	7,6	92
край терапия	4,9	2,7	10	21	6	52
6 месеца след т-я	4,3	2,9	7,5	21	9,5	56

Фигура 70. Динамика на общи ОСЖК ( $\mu\text{mol/l}$ ) при пациентите с чернодробна цироза с С вирусна етиология на лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревир (медиани)



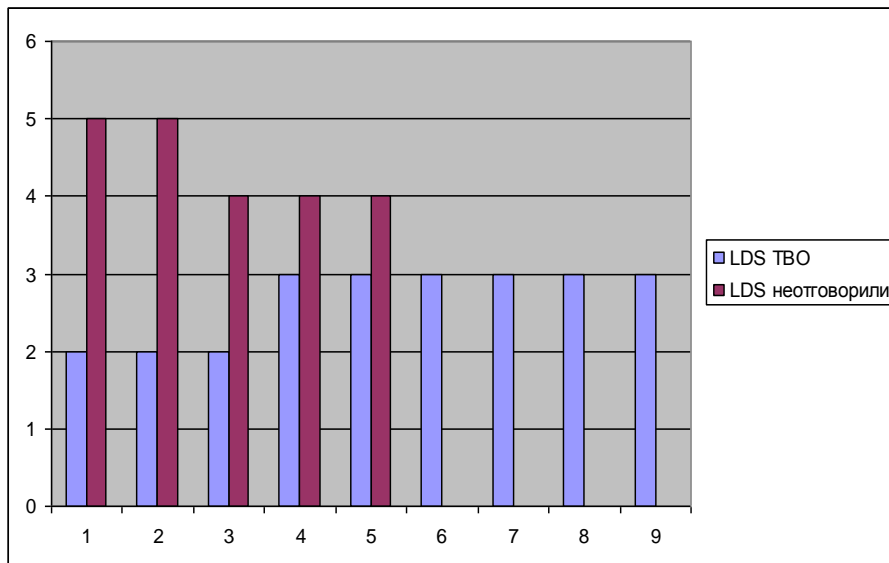
### Тежест на чернодробната болест

При никой от отговорилите на противовирусното лечение пациенти изходните стойности на LDS не бяха по-големи от 3, всички неизлекувани имаха LDS поне 4 (фиг. 71). За MELD имаше тенденция да е изходно по-нисък при пациентите повлияли се от лечението (табл. 86, фиг. 72).

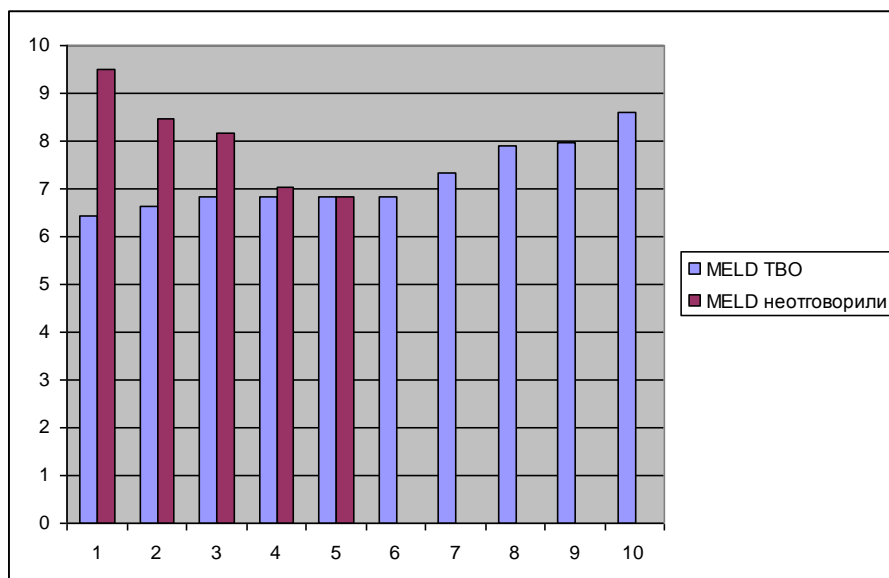
Таблица 86. LDS и MELD в началото на противовирусното лечение при болните с HCV цироза

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

Фигура 71. Изходен LDS при отговорили на лечението и неизлекувани пациенти с чернодробна цирроза HCV.



Фигура 72. Изходен MELD при отговорили на лечението и неизлекувани пациенти с чернодробна цирроза HCV.



Установихме слаби линейни положителни корелации между MELD и LDS и MELD и ОСЖК, както и умерено изразена положителна корелация между LDS и ОСЖК изходно (табл. 87).

Таблица 87. Корелации между изходните стойности на MELD, LDS и ОСЖК

<b>Корелации между:</b>	<b>r=</b>
MELD и LDS	0,381
MELD и ОСЖК	0,352
LDS и ОСЖК	0,592

Установихме значим спад на стойностите на LDS в края на лечението в сравнение с изходните общо при всички лекувани пациенти ( $p < 0,05$ ), промените в MELD и в стойностите на ОСЖК не бяха значими (табл. 88).

Таблица 88. Разлики в стойностите на MELD, LDS, ОСЖК (Student's t-test)

<b>показател</b>	<b>период</b>	<b>p=</b>
MELD	изходно/ край на лечението	0,6
LDS	изходно/ край на лечението	0,04
ОСЖК	изходно/ край на лечението	0,8
	изходно/ 6 месеца след края на лечението	0,1

## **Заклучения:**

1. Оценената чрез нивото на общи серумните жлъчни киселини депурационна функция е нарушена при пациентите, неповлияли се от лечение с комбинацията пегилиран интерферон, рибавирин, боцепревир.
2. LDS и MELD показаха по-тежко изходно чернодробно увреждане при неизлекуваните пациенти отколкото при тези, които се повлияха от проведената терапия.
3. При пациентите с чернодробна цироза HCV, Child A, установихме слаби линейни положителни корелации между изходните стойности на MELD и LDS и MELD и ОСЖК и умерено изразена линейна корелация между изходните стойности на LDS и ОСЖК.
4. Установихме значим спад на стойностите на LDS в края на лечението в сравнение с изходните стойности общо при всички лекувани пациенти.

## **Дискусия**

### **Остри вирусни хепатит А и В**

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

### **Хронични вирусни хепатити В и С**

#### **Стандартни лабораторни показатели**

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

## Специализирани лабораторни показатели

### Феритин и алфа 2 – макроглобулин

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

Обратно на промените в серумните нива на феритина, интерфероновото лечение е последвано от първоначално намаление на серумните нива на А2МГ, както при пациенти с ХХ-С, така и при тези с ХХ-В. Твърде вероятно е интерферонът да е довел до известен контрол на възпалението и от там до намаляване на А2МГ. В последствие обаче, в края на лечението и шест месеца по-късно при пациентите с ХХ-С, стойностите на А2МГ са близки до

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

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

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

## **Скорове за неинвазивна оценка на чернодробната фиброза**

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

## **Транспортна билиарна функция, тежест на чернодробната болест**

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

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

## **Обем на черния дроб**

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

лечение и установяват увеличаване по-изразено при пациентите с ТВО [Fitzpatrick 2016].

## **Чернодробна цироза**

### **Тежест на чернодробното заболяване**

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

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

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

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

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

Стойностите на LDS и MELD показват по-тежко изходно чернодробно увреждане при неизлекуваните пациенти, в сравнение с това на пациентите, които се повлияват от проведената терапия.

В края на проведено лечение с пегилиран интерферон, рибавирин и боцепревир се установява значимо подобрене на чернодробната функция (спад на стойностите на LDS) в сравнение с изходната общо при всички лекувани пациенти независимо от повлияването им от терапията. Не наблюдавахме промяна в депурационната функция в рамките на 6-месечното проследяване след противовирусното лечение с интерферон, рибавирин и боцепревир.

### **Чернодробен обем**

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

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

## Изводи

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

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

## Приноси с научно-приложен характер

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

## Литература

1. Антонов К. Хронична HCV инфекция – характеристика и особености на лечението. Автореферат за присъждане на образователна и научна степен «Доктор на медицинските науки», 2010 г.
2. Атанасова Е. Чернодробното увреждане при лечение с пегилиран интерферон и рибавирин на пациенти с хроничен хепатит С. Автореферат към дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен “Доктор”, 2016
3. Желев Д. Възможности за оптимизиране лечението на хроничния хепатит В. Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен «Доктор», 2004 г.
4. Желев Д.. Хронична HBV инфекция – характеристика, протичане и възможности за лечение. Автореферат за присъждане на образователна и научна степен «Доктор на медицинските науки», 2010 г.
5. Желева Н. Лечение на хронична инфекция при пациенти с HCV генотип 1 при липса на ефект от стандартно лечение с интерферон и рибавирин, Автореферат за присъждане на образователна и научна степен «Доктор», 2016
6. Косева О. Серумни маркери за чернодробна фиброза и фиброгенеза. Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”. 2007
7. Кръстев З. Диспротеинемия при хронични чернодробни заболявания (индивидуални серумни белтъци). Дисертация. София, 1978
8. Кръстев З., Л. Матева. Остри хепатити. Болести на храносмилателната система. Хепатология. 1998; 284 – 297.
9. Кръстев З.. Хронични вирусни хепатити. Вътрешна медицина. 2010; 265 – 267.
10. Кръстев З.. Хронични хепатити. Болести на храносмилателната система. Хепатология. 1998; 298-313
11. Кръстев, З. Чернодробно увреждане. Подходи за оценка, Докторат, София, 1988

12. Маринова Ц. Метабилитни маркери на хроничните чернодробни заболявания. Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен «Доктор», 2014 г.
13. Николова Н.. Промяна на биомаркери при лечението на вирусни хепатити. Автореферат на дисертация за присъждане на образователна и научна степен «Доктор», 2015 г.
14. Радичева М. Сравнителна оценка на претоварване с желязо при пациенти с хронични чернодробни заболявания. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен «Доктор», София 2013
15. Томов Б. ПЪРВИЧЕН ЧЕРНОДРОБЕН РАК ПРИ ЧЕРНОДРОБНА ЦИРОЗА. ЛЕЧЕНИЕ С ТРАНСАРТЕРИАЛНА ХЕМОЕМБОЛИЗАЦИЯ. Автореферат на дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”
16. Acharya SK, Batra Y, Hazari S, Choudhury V, Panda SK, Dattagupta S. Etiopathogenesis of acute hepatic failure: eastern versus western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 (suppl 3): S268–73.
17. Acharya SK, Batra Y, Saraya A, et al. Vaccination for hepatitis A virus is not required for patients with chronic liver disease in India. *Natl Med J India* 2002; 15: 267–68.
18. Ackerman Z, Pappo O, Ben-Dov IZ. The prognostic value of changes in serum ferritin levels during therapy for hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2011 Jul;83(7):1262-8
19. Alaniz C, Regal RE. Spontaneous Bacterial Peritonitis. A Review of Treatment Options. *P T.* 2009 Apr; 34(4):204-10.
20. Alberti A, Caporaso N (January 2011). "HBV therapy: guidelines and open issues". *Digestive and Liver Disease.* 43 (Suppl 1): S57–63.
21. Albillos A. Preventing first variceal hemorrhage in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* 2007 Nov-Dec;41 Suppl 3:S305-11.
22. Alter, MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *WJG.* 2007; 13 (17): 2436–41.
23. ANTHONY P. P., K. G. ISHAK, N. C. NAYAK, H. E. POULSEN, P. J. SCHEUER & L. H. SOBIN. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bulletin of the World Health Organization,* 55 4: 521-540' 1977

24. Antonov K, Krastev Z, Teoharov P, Zaharieva E, Alexiev A, Ivanova A, Adjarov D. Hepatitis C virus infection: a possible promoting agent in porphyria cutanea tarda. *Ital J Gastroenterol*. 1996 Dec;28(9):482-6.
25. Armstrong PB, *et al.* (1999) Alpha2-macroglobulin: an evolutionarily conserved arm of the innate immune system. *Dev Comp Immunol*. 23(4-5): 375-90
26. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, *et al.* Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23(1):164-76
27. Atanasova E., Martinova F., Jeleov D., Antonov K., de Mey C., Mateva. L., Krastev Z. Alpha-2 macroglobulin is the simplest serum Biomarker for liver fibrosis and fibrogenesis in chronic hepatitis C. *Medinform* 2015, 2: 153-164
28. Attili AF, Angelico M, Cantafora A, Alvaro D, Capocaccia L. Bile acid-induced liver toxicity: relation to the hydrophobic-hydrophilic balance of bile acids. *Med Hypotheses*. 1986;19:57–69.
29. Bailey Caitlin. Hepatic Failure: An Evidence- Based Approach In The Emergency Department. *Emergency Medicine Practice*. 2010; 12 (4).
30. Barcellini W., Fattizzo B. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia *Disease Markers* Volume 2015 (2015), Article ID 635670, 7 pages..
31. Barut S, Günal O, Erkorkmaz U. Serum ferritin levels in chronic hepatitis C patients during antiviral therapy and prediction of treatment response. *Scand J Infect Dis*. 2012 Oct; 44 (10): 761-5.
32. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
33. Bedossa P, Poynard T, Abella A, Aubert A, Pignon JP, Naveau S, Leluc R, Lemaigre G, Martin ED, Chaput JC. Apolipoprotein AI is a serum and tissue marker of liver fibrosis in alcoholic patients. *Alcohol Clin Exp Res*. 1989 Dec;13(6):829-33.
34. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.

35. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet*. 2010 Jul 17;376(9736):190-201.
36. Bernstein D, Mangia A, Brau N, et al. Concordance between SVR4, SVR12 and SVR24 in Genotype 1 HCV-Infected Patients who Received All Oral Fixed-Dose Combination Ledipasvir/Sofosbuvir With Or Without Ribavirin in Phase 3 Clinical Trials. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver diseases, November 7-11, 2014, Boston, USA; abstract 1947.
37. Bianco E, Stroffolini T, Spada E, et al. Case fatality rate of acute viral hepatitis in Italy: 1995–2000: an update. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 404–08.
38. Bleichner G, Boulanger R, Squara P, et al. Frequency of infections in cirrhotic patients presenting with acute gastrointestinal haemorrhage. *Br J Surg* 1986;73(9):724-6
39. Bonino F, Chiaberge E, Maran E, Piantino P (1987). "Serological markers of HBV infectivity". *Ann. Ist. Super. Sanita*. 24 (2): 217–23
40. Bosch J, Garcia-Pagan JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol* 2000;32:141–56.
41. Bowman BH, Kurosky A. Haptoglobin: the evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet*. 1982;12:189-261. 453-454
42. Brabec V, Cermák J, Sebestík V. Serum ferritin in patients with various haemolytic disorders. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch*. 1990;117(2):219-27.
43. Brian C. Ferslew. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015 Nov; 60(11): 3318–3328.
44. Brocchi E and al. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices: A prospective multicenter study. *N Engl J Med*. 1988; 319:983–989.
45. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236
46. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51:1274–83.

47. Caldwell SH, Battle EH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff's diseases of the liver. 8th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999:503-44
48. Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis: a randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690
49. Chang KO, George DW. Bile acids promote the expression of hepatitis C virus in replicon-harboring cells. *J Virol*. 2007 Sep;81(18):9633-40.
50. Chedid A, Mendenhall CL, Gartside P, et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol* 1991;86(2):210-6
51. Chen CH, Lee CM, Hu TH, Hung CH, Wang JH, Lu SN. The role of hepatitis B surface antigen quantification predict HBV reactivation after discontinuation of nucleos(t)ide analogues treatment in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. *Hepatology* 2014;60:1103A
52. Chiang John Y. L., REGULATION OF BILE ACID SYNTHESIS, *Frontiers in Bioscience* 3, d176-193, February 15, 1998
53. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
54. CLIP. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5
55. Cordoba J and Blei A T. Treatment of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1429-1439.
56. Corengia C., Galimberti S., Bovo G., Vergani A., Arosio C. Iron accumulation in chronic hepatitis C. Relation of Hepatic Iron Distribution, HFE Genotype, and Disease Course. *Am J Clin Pathol* 2005;124:846-853
57. Corengia C., Galimberti S., Bovo G., Vergani A., Arosio C. Iron accumulation in chronic hepatitis C. Relation of Hepatic Iron Distribution, HFE Genotype, and Disease Course. *Am J Clin Pathol* 2005;124:846-853
58. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: An evidence-based approach. *Sem Liv Dis*. 1999;19:475-505.

59. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, et al. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986;31(5):468-75
60. Daniels D, Grytdal S, Wasley A; Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for acute viral hepatitis—United States, 2007. *MMWR Surveill Summ* 2009; 58: 1–27.
61. de Mey C, Gatchev E, Deliyaska B. Effects of renal insufficiency on the elimination of fluorescein isothiocyanate (NRL972), an investigational marker of hepatic transporter function. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 Jul;53(7):523-30.
62. Deterding K, Honer Zu Siederdissen C, Port K, et al. Improvement of liver function parameters in advanced HCV-associated liver cirrhosis by IFN-free antiviral therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2015; 42:889–901.
63. Dienstag JL (2008). "Hepatitis B Virus Infection". *New England Journal of Medicine*. 359 (14): 1486–1500.
64. Distant S, Bjørø K, Hellum KB, Myrvang B, Berg JP, Skaug K, Raknerud N, Bell H. Raised serum ferritin predicts non-response to interferon and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C infection. *Liver*. 2002 Jun;22(3):269-75.
65. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-358
66. Durand F, Valla D. Assessment of Prognosis of Cirrhosis, *Semin Liver Dis*. 2008 Feb;28(1):110-22
67. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. EASL. *Journal of Hepatology*. 2016; 66, 1, p. 153 – 194
68. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745–750.
69. El-Zayadi AR. Hepatic steatosis: A benign disease or a silent killer. *World J Gastroenterol*. 2008 Jul 14;14(26):4120-6.
70. Escorsell A, Mas A, de la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13: 1389–95.
71. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2012;57:167-185

72. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908–43.
73. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48:335-52.
74. Feige JJ, *et al.* Alpha 2-macroglobulin: a binding protein for transforming growth factor-beta and various cytokines. *Horm Res.* 1996; 45(3-5): 227-32
75. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purceli RH. Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science.* 1973 Dec 7;182(4116):1026-8.
76. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K D, Tarter R, Weissenborn K, Blei A T, and the Members of the Working Party. Hepatic encephalopathy: Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology.* 2002;35:721.
77. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10
78. Fitzpatrick JA, Kim JU, Cobbald JF, McPhail MJ, Crossey MM, Bak-Bol AA, Zaky A, Taylor-Robinson SD. Changes in Liver Volume in Patients with Chronic Hepatitis C Undergoing Antiviral Therapy. *J Clin Exp Hepatol.* 2016 Mar;6(1):15-20.
79. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, *et al.* Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-992
80. Forrest EH *et al.* Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005; 54; 1174-1179
81. Forton, DM; Allsop, JM; Cox, IJ; Hamilton, G; Wesnes, K; Thomas, HC; Taylor-Robinson, SD. "A review of cognitive impairment and cerebral metabolite abnormalities in patients with hepatitis C infection.". *AIDS* 2005 (London, England). 19 (Suppl 3): S53–63

82. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, et al. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004;10:7-15
83. Friedman LS. The risk of surgery in patients with liver disease. *Hepatology* 1999;29:1617-1623
84. Gabrielli GB, Capra F, Casaril M. Serum laminin and the type III procollagen in chronic hepatitis C: diagnostic value in the assessment of disease activity and fibrosis. *Clin Chim Acta* 1997;265:21-31.
85. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection – natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
86. Gangadharan B., Antrobus R., Dwek R. A., and Zitzmann N. Novel Serum Biomarker Candidates for Liver Fibrosis in Hepatitis C Patients. *Clinical Chemistry* 2007; 53:10; 1792–1799
87. GBD 2013 Mortality and Causes of Death, Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014; 385 (9963): 117–71.
88. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005;34:1329-39.
89. Gonwa TA, Wilkinson AH. Liver transplantation and renal function: results in patients with and without hepatorenal syndrome. In: Epstein M, ed. *The kidney in liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1996:529-42
90. Guechot J, Laudat A, Loria A, Serfaty L, Poupon R, Giboudeau J. Diagnostic accuracy of hyaluronan and type III procollagen amino-terminal peptide serum assays as markers of liver fibrosis in chronic viral hepatitis C evaluated by ROC curve analysis. *Clin Chem* 1996 Apr;42(4):558-63.
91. Gulberg V, Bilzer M, Gerbes AL. Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type I with ornipressin and dopamine. *Hepatology* 1999;30(4):870-5
92. Guner R, Karahocagil M, Buyukberber M, et al. Correlation between intrahepatic hepatitis B virus cccDNA levels and other activity markers in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1185-91.

93. Harrison T . Desk Encyclopedia of General Virology. Boston: Academic Press 2009. p. 455.
94. Hofmann AF. Bile Acids: The Good, the Bad, and the Ugly. *News in physiological sciences : an international journal of physiology produced jointly by the International Union of Physiological Sciences and the American Physiological Society.* 1999;14:24–29.
95. Howard CR (1986). "The Biology of Hepadnaviruses". *Journal of General Virology.* 67 (7): 1215–1235.
96. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069–75
97. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1069-1075
98. Ioannou G, Splan M, Weiss N, McDonald G, Beretta L, Lee S. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:938–945.
99. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, DeGroote J, Gudar F, Denk H, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *-J Hepatol* 1995;22:696-699.
100. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine.* 2010 Sep 24;28(41):6653-7
101. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward D, Forman D. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
102. Jorquera F, Monte MJ, Guerra J, Sanchez-Campos S, Merayo JA, Olcóz JL, González-Gallego J, Marin JJ. Usefulness of combined measurement of serum bile acids and ferritin as additional prognostic markers to predict failure to reach sustained response to antiviral treatment in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Apr;20(4):547-54.
103. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Tur-Kaspa R. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15: 89–102.

104. Kawser CA, Iredale JP, Winwood PJ, Arthur MJ. Rat hepatic stellate cell expression of alpha-2-macroglobulin is a feature of cellular activation: implications for matrix remodelling in hepatic fibrosis. *Clin Sci* 1998; 95: 179–86
105. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, Moore RE, Afdhal NH. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol.* 2005 Jul;43(1):78-84.
106. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224-231
107. Knodell KG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431- 435.
108. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *J Viral Hepat* 2004;11:427-31.
109. Krastev Z. Liver damage score-a new index for evaluation of the severity of chronic liver diseases, *Hepatogastroenterology.*1998 Jan-Feb;45(19):160-9.
110. Krastev Z., Antonov K, Jelev D. The prevention of an expected hepatic flare in HBe negative patients after lamivudine discontinuation. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2006;15: 389-391.
111. Krastev Z., Antonov K., Vassilev M., Jelev D. Treatment with low-dose interferon-alpha in viremic HBeAg negative patients with chronic hepatitis B. *J Clin Gastroenterology* 1998; 27(4): 367-368.
112. Krastev Z., Jelev D., Antonov K. Long-term supportive cyclical re-treatment in HBeAg-negative IFN responders. *J Hepatol.* 2005; 42: 277-8.
113. Krastev Z., Jelev D., Antonov K., Alagozian V., Kotzev I. Chronic HBV infection. Immunomodulation with levamisole in viremic HBeAg positive or anti HBe positive patients - a pilot study. *Hepato-Gastroenterology* 1999; 46: 3184-3188.
114. Krastev Zahariy, Nikolova Nina, Deian Jelev, Krasimir Antonov, Lyudmila Mateva. Inosine pranobex (Isoprinosine) - A potential adjuvant in the management of chronic HBV Infection. *Midinform* ISSUE 2, 2015

115. Lai CL, Yuen MF (July 2007). "The natural history and treatment of chronic hepatitis B: a critical evaluation of standard treatment criteria and end points". *Annals of Internal Medicine*. 147 (1): 58–61.
116. Leroy V, Monier F, Bottari S, et al. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: comparison with PIIINP and hyaluronic acid. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:271-279
117. Liaw YF, Brunetto MR, Hadziyannis S (2010). "The natural history of chronic HBV infection and geographical differences". *Antiviral Therapy*. 15: 25–33.
118. Lin XZ1, Sun YN, Liu YH, Sheu BS, Cheng BN, Chen CY, Tsai HM, Shen CL. Liver volume in patients with or without chronic liver diseases. *Hepatogastroenterology*. 1998 Jul-Aug;45(22):1069-74.
119. Locarnini S. "Molecular Virology of Hepatitis B Virus". *Seminars in Liver Disease* 2004. 24: 3–10
120. Lok AS, McMahon BJ (February 2007). "Chronic hepatitis B". *Hepatology*. 45 (2): 507–39.
121. Louagie H. K., Brower J. T., Delanghe J. R., De Buyzere M. L., Leroux-Roels G. G., Haptoglobin polymorphism and chronic hepatitis C, *J of Hepatology*, 1996, 25, Issue 1, P 10-14
122. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45: 1348-1354
123. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-2128
124. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 25;360(26):2758-69
125. Maasoumy B (2013), Manns MP, Cornberg M. Extrahepatic Manifestations of Hepatitis C Virus Infection, in *Viral Hepatitis, Fourth Edition* (eds H. C. Thomas, A. S.F. Lok, S. A. Locarnini and A. J. Zuckerman), John Wiley & Sons, Ltd, Oxford, UK.

126. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL Jr, Mezey E, White RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978 Aug;75(2):193-9.
127. Maheshwari, A; Ray S; Thuluvath PJ (2008-07-26). "Acute hepatitis C". *Lancet*. 372 (9635): 321–32.
128. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871
129. Manns MP (2013a), Pockros PJ, Norkrans G, et al. Long-term clearance of hepatitis C virus following interferon  $\alpha$ -2b or peginterferon  $\alpha$ -2b, alone or in combination with ribavirin. *J. Viral Hepat.* 2013;20:524–9.
130. Marinova C., A. Alexiev, K. Antonov, D. Jelev, L. Mateva, R. Ivanova. METABOLIC SYNDROME AND SUROGATE MARKERS OF INSULIN RESISTANCE IN NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (NAFLD), CHRONIC HEPATITIS C (CHC) AND B (CHB) IN BULGARIA. *Journal of Hepatology* 2012. Volume 56, Supplement 2, Page S515EASL 2012
131. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002; 36:480-487
132. Matsunaga T. et al. Serum hyaluronate levels predict responsiveness to interferon alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Clinica Chemica Acta* 1994;229; 191 – 195
133. McHutchinson JG, Blatt LM, de Medina M, Craig JR, Conrad A, Schiff ER, Tong MJ. Measurement of serum hyaluronic acid in patients with chronic hepatitis C and its relationship to liver histology. Consensus interferon Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Aug;15(8):945-51.
134. McMahan BJ, Alward WL, Hall DB, et al. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. *J Infect Dis* 1985;151:599-603.
135. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313

136. Mindikoglu AL, Regev A, Schiff ER. Hepatitis B virus reactivation after cytotoxic chemotherapy: the disease and its prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1076–81.
137. Mohr R., Boesecke C. and Wasmuth JC. Hepatitis B. *Hepatology – A clinical textbook* 2016; p. 39 – 54
138. Montazeri G, Estakhri A, Mohamadnejad M, Nouri N, Montazeri F, Mohammadkani A, DerakhshanMH, Zamani F, Samiee S, Malekzadeh R. Serum hyaluronate as a noninvasive marker of hepatic fibrosis and inflammation in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *BMC Gastroenterol.* 2005 Oct 12;5:32.
139. Montuclard C, Hamza S, Rollot F, et al. Causes of death in people with chronic HBV infection: A population-based cohort study. *J Hepatol.* 2015;62:1265-71.
140. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013;58:120–127.
141. Nakano, Tatsunori; Lau, Gillian M. G.; Lau, Grace M. L.; Sugiyama, Masaya; Mizokami, Masashi. An updated analysis of hepatitis C virus genotypes and subtypes based on the complete coding region. *Liver International.* 2011; 32 (2): 339–45
142. Naveau S., Poynard T. , Benattar C., Bedossa P., Chaput J. C. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. *Digestive Diseases and Sciences.* Vol. 39, No 11 (1994), pp. 2426-2432
143. Nelson PK; Mathers BM; Cowie B; Hagan H; Des Jarlais D; Horyniak D; Degenhardt L. The epidemiology of viral hepatitis among people who inject drugs: Results of global systematic reviews. *Lancet.* 2011; 378 (9791): 571–83.
144. Nikolova N, Jeleu D, Antonov K, Mateva L, Krastev Z. The decrease of HBsAg during nucleos(t)ide analogues (NUC) therapy in Bulgarian patients. *Biotechnology & Biotechnological Equipment.* 2015; 29(4): 746 - 752.
145. Ohno O, Mizokami M, Wu RR, Saleh MG, Ohba K, Orito E, Mukaide M, Williams R, Lau JY, et al. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol.* 2007; 35 (1): 201–7.

146. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, Politi F, Vizzini G, Traina M, Madonia S, Luca A, Guerrera D, Puleo A, D'Antoni A. Portal hypertension in cirrhosis: Natural history. In: Portal Hypertension: Pathophysiology and Treatment. Bosch J and Groszmann RJ (eds.), Blackwell Scientific, Oxford UK; 1994, Chapter 5; 72–92.
147. Paradis, V; Bedossa, P. Definition and natural history of metabolic steatosis: histology and cellular aspects. *Diabetes & metabolism*. 2008; 34 (6 Pt 2): 638–42.
148. Pares A, Deulofeu R, Gimenez A, Caballeria L, Bruguera M, Caballeria J, Ballesta AM, Rodes J. Serum hyaluronate reflects hepatic fibrogenesis in alcoholic liver disease and is useful as a marker of fibrosis. *Hepatology* 1996; 24: 1399-403.
149. Park DK, Um SH, Lee JW, Lee JB, Kim YS, Park CH, Jin YT, Chun HJ, Lee HS, Lee SW, Choi JH, Kim CD, Ryu HS, Hyun JH. Clinical significance of variceal hemorrhage in recent years in patients with liver cirrhosis and esophageal varices. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Sep;19(9):1042-51.
150. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
151. Patel K, Gordon SC, Jacobson I, et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol*. 2004;41:935-942
152. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology*. 2002;36:525–531.
153. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15:1677–1689.
154. Podevin, P., Rosmorduc, O., Conti, F., Calmus, Y., Meier, P. J. and Poupon, R. (1999), Bile acids modulate the interferon signalling pathway. *Hepatology*, 29: 1840–1847. doi:10.1002/hep.510290617
155. Poynard T and Bedossa P, for the METAVIR and CLINIVIR cooperative study groups. Age and platelet count: a simple index for predicting the presence of histological lesions in patients with antibodies to hepatitis C virus. *J Viral Hep*. 1997;4:199–208.

156. Poynard T, Cales P, Pasta L, Ideo G, Pascal J P, Pagliaro L, Lebrech D. Beta-adrenergic antagonists in the prevention of first gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and oesophageal varices: An analysis of data and prognostic factors in 598 patients from four randomized clinical trials. *N Engl J Med.* 1991;324:1532–1538.
157. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646-9.
158. Pusi T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol.* 2006;12:3487–3495.
159. Rantala M, van de Laar MJW. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe—a review. *Euro Surveill.* 2008 May 22;13(21)
160. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of lipid research.* 2006;47:241–259.
161. Rohde H et al. Radioimmunoassay for type III procollagen peptide and its application to human liver disease. *Eur J Clin Invest* 1979; 9; 451 – 9
162. Rosen, HR. "Clinical practice. Chronic hepatitis C infection". *The New England Journal of Medicine.* 2011; 364 (25): 2429–38.
163. Rosenberg W, Burt A, Becka M, Voelker M, Arthur MJP. Automated assays of serum markers of liver fibrosis predict histological hepatic fibrosis. *Hepatology* 2000;32:183A.
164. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ; European Liver Fibrosis Group. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004 Dec;127(6):1704-13.
165. Runyon BA, Canawiti HN, Akrivadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95(5):1351-5
166. Sagnelli E, Stroffolini T, Almasio P, et al. Exposure to HAV infection in patients with chronic liver disease in Italy, a multicentre study. *J Viral Hepat* 2006; 13: 67–71.
167. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: a 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006;43:1303–1310.

168. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.
169. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1997;25:1049-1053
170. Silva I., Perez R., Oliveira P., Cantagalo M., Dantas E., Sisti C. Iron overload in patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical and histological study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Feb;20(2):243-8
171. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J. Gen. Virol.* 1993; 74 (Pt 11): 2391–9.
172. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-706
173. Stam TC1, Swaak AJ, Kruit WH, Eggermont AM. Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN-alpha)? The acute phase response in patients treated with IFN-alpha-2b. *Eur J Clin Invest.* 2002 Mar;32 Suppl 1:79-83.
174. STANLEY M. LEMON and LEONARD N. BINN. Incomplete Neutralization of Hepatitis A Virus in vitro due to Lipid-associated Virions. *J. gen. Virol.* (1985), 66, 2501-2505.
175. Such J, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Infect Dis* 1998;27(4):669-74
176. Sud A, Hui JM, Farrell GC, et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology.* 2004;39:1239-1247
177. Swain MG, Lai M-Y, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593–601.
178. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary

179. syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
180. Taylor RM, Davern T, Munoz S, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006; 44: 1589–97.
181. Terrault, Norah A.; Bzowej, Natalie H.; Chang, Kyong-Mi; Hwang, Jessica P.; Jonas, Maureen M.; Murad, M. Hassan. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016; 63 (1): 261–283.
182. Theurl I., Zoller H., Obrist P., Datz C., Bachman F., Elliot R., Weiss G. Iron regulates hepatitis C virus translation via stimulation of expression of translation initiation factor 3. *J Infect Dis.* (2004) 190 (4): 819-825
183. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006;13:256-63.
184. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9:156-166
185. Trottier J, Bialek A, Caron P, Straka RJ, Milkiewicz P, Barbier O. Profiling circulating and urinary bile acids in patients with biliary obstruction before and after biliary stenting. *PLoS One.* 2011;6:e22094.
186. Urata K1, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology.* 1995 May;21(5):1317-21.
187. van Dam GM, Gips CH, Reisman Y, et al. Major clinical events, signs and severity assessment scores related to actual survival in patients who died from primary biliary cirrhosis: a long-term historical cohort study. *Hepatology* 1999;46:108-115
188. van der Meer AJ, Wedemeyer H, Feld JJ, et al. Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *JAMA* 2014;312:1927-8.
189. Vento S, Garofano T, Renzini C, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 338: 286–90.

190. Villanueva C, Balanzó J. Variceal bleeding : pharmacological treatment and prophylactic strategies. *Drugs*. 2008;68(16):2303-24.
191. Wai CT, Fontana RJ, Polson J, et al. Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States. *J Viral Hepat* 2005; 12: 192–98.
192. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:518-526
193. Wasley A, Fiore A, Bell BP. Hepatitis A in the era of vaccination. *Epidemiol Rev* 2006; 28: 101–11.
194. Webster, Daniel P; Klenerman, Paul; Dusheiko, Geoffrey M (). Hepatitis C. *The Lancet*. 2015; 385 (9973): 1124–1135.
195. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, et al. Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 2014;21 Suppl 1:60-89.
196. WHO. Hepatitis C Fact sheet № 164. July 2015.
197. Wick M, Pinggera W, Lehmann P. Iron Metabolism. Diagnosis and Therapy of Anemias, 3rd ed. Vienna/New York: Springer-Verlag 1996
198. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96
199. William Bernal, M.D., and Julia Wendon. Acute Liver Failure. *N Engl J Med* 2013; 369:2525-2534:
200. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128: 111–14.
201. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet No. 204, 2016.
202. Yeo W, Zee Zhong S, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Br J Cancer* 2004; 90: 1306–11.
203. Yotsuyanagi H, Yasuda K, Lino S, et al. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology* 1998;27:1377-82.
204. Yui Y, Aoyama T, Morishita H, Takahashi M, Takatsu Y, Kawai C. "Serum prostacyclin stabilizing factor is identical to apolipoprotein A1

- (apo A1). A novel function of apo A1". J. Clin. Invest. 1988; 82 (3): 803–7.
205. Zhou XP1, Lu T, Wei YG, Chen XZ. Liver volume variation in patients with virus-induced cirrhosis: findings on MDCT. AJR Am J Roentgenol. 2007 Sep;189(3):W153-9.
206. ZHU Ji-Ye, LENG Xi-Sheng, DONG Nan, QI Gui-Ying and DU Ru-Yu. Measurement of liver volume and its clinical significance in cirrhotic portal hypertensive patients. WJG, 1999 December; 5(6):525-526
207. Zignego AL, Ferri C, Pileri SA, Caini P, Bianchi FB. Extrahepatic manifestations of Hepatitis C Virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. Dig Liver Dis 2007;39:2-17.

## Публикации свързани с дисертационния труд

### Статии:

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

### Абстракти, постери:

4. **Boyanova Y**, Antonov K, Aleksiev A, Kosseva O, Jelev D, Mateva L, Krastev Z, de Mey C. FLUORESCHEIN LISICOL (NRL972) AS AN *IN VIVO* MARKER OF LIVER DYSFUNCTION, *Journal of Hepatology* 2014, vol 60, supplement 1; S 289. IF 11,336
5. **Boyanova Y.**; Antonov K., Aleksiev A., Kosseva O., Jelev D., Mateva L., Krastev Z., de Mey C. EVALUATION OF LIVER FUNCTION IN PATIENTS WITH HEPATITIS B INFECTION – ACUTE, CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS. Optimal management of hepatitis B virus infection. EASL Special Conference. 2014, Sept. 25-27, Athens, Greece. P09

6. **Boyanova Y**; Antonov K, Aleksiev A, Jelev D, Mateva L, Krastev Z, de Mey C. EVALUATION OF LIVER FUNCTION BY NRL972-ELIMINATION DURING PEGINTERFERON/RBV THERAPY IN PATIENTS WITH CHC; VII Falk GASTRO-CONFERENCE, Challenges and Management of Liver Cirrhosis October 10 – 11, 2014, Freiburg, Germany
  
7. **Boyanova Y**, Kosseva O, Mateva L, Krastev Z, de Mey C. QUANTATIVE FUNCTIONAL TESTS IN LIVER CIRRHOSIS. 1st European Update Congress in Gastroenterology, Vienna 2014
  
8. **Boyanova Y.**, Jelev D., Antonov K., Mateva L., Krastev Z. TENOFOVIR IN THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B IN DIALYSIS: A CASE REPORT. 1st European Update Congress in Gastroenterology, Vienna 2014
  
9. Н. Желева, **Я. Боянова**, Д. Желев, К. Антонов, Л. Матева, З. Кръстев. ЖЛЪЧНИ КИСЕЛИНИ ПО ВРЕМЕ НА ЛЕЧЕНИЕ С ПЕГИЛИРАН ИНТЕРФЕРОН, РИБАВИРИН И БОЦЕПРЕВИР, National Conference of Gastroenterology with International Participation, June 2016, Golden Sands, Varna, Bulgaria, Abstract Book, p. 59
  
10. Д. Желев, Р. Иванова, **Я. Боянова**, К. де Мей, Л. Матева, З. Кръстев. ИНТЕРФЕРОН БАЗИРАНАТА ТЕРАПИЯ НАМАЛЯВА ЖЛЪЧНИТЕ КИСЕЛИНИ ПРИ ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В И С, National Conference of Gastroenterology with International Participation, June 2016, Golden Sands, Varna, Bulgaria, Abstract Book, p. 60 – 61
  
11. Д. Кръстева, М. Петкова, Н. Желева, **Я. Боянова**, Е. Атанасова, Ц. Маринова, К. Антонов, Д. Желев, Л. Матева, З. Кръстев. Динамика в маркерите за неинвазивна оценка степента на чернодробно увреждане при лекувани с ДДАС пациенти с хроничен хепатит С. II Национална конференция по хепатология. 02 - 03.12.2016 г. София, България. Постер

### **Участие в монографии:**

12. **Я. Боянова**, З. Кръстев. Чернодробна недостатъчност и тежест на чернодробното увреждане, ПАК в Гастроентерологията, 2012, 364-372

13. Л. Матева, **Я. Боянова**. Първична билиарна цироза, ПАК в Гастроентерологията, 2012, 450-459

Корекции към глава „Материал и методи”

### **Статистически методи**

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