Медицински университет – София
Медицински факултет
Катедра по Гастроентерология
УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“

Автореферат към

Дисертационен труд на тема

Физични методи за стадиране на хроничните чернодробни заболявания

по област на висше образование 7. Здравеопазване и спорт,
професионално направление 7.1 Медицина,
научна специалност: Гастроентерология
за придобиване на образователна и научна степен "доктор"

Докторант: д-р Теодора Савова Комитова
Научен ръководител: проф. д-р Йордан Георгиев Генов, дм

София
2020 г.

Дисертационният труд е написан на 154 страници и е онагледен със 78 таблици, 27 фигури и приложение с 20 снимки, демонстриращи използваните в дисертацията методи. Библиографията съдържа 12 български и 170 чужди източници.

Дисертационният труд е представен на Катедрен съвет в Катедра по Гастроентерология, МУ-София на 02.07.2020 г. и след позитивна оценка се прие предложението за отчисляване с право на защита.

Публичната защита ще се състои на 02.10.2020 г. от 14:00 часа в Учебна зала на Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, ул. „Бяло море“ 8.

Членове на научното жури:

1. Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм – Началник на Клиника по Гастроентерология, Катедра по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет - София – вътрешен член за МУ-София – Председател.
2. Проф. д-р Йордан Георгиев Генов, дм – Клиника по Гастроентерология, Катедра по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет - София – вътрешен член за МУ- София.
3. Проф. д-р Никола Георгиев Григоров, дмн – Отделение по Гастроентерология, УМБАЛСМ "Н.И.Пирогов" – външен член за МУ-София.
4. Доц. д-р Диана Иванова Николовска, дм – Клиника по Гастроентерология, Научно-учебен съвет при Медицински институт - МВР – външен член за МУ-София.
5. Доц. д-р Ирина Иванова Иванова, дм – Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ “Св. Марина”, Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна – външен член за МУ- София.

Резервни членове:

1. Проф. д-р Деян Тонев Желев, дмн – Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Св. Иван Рилски“, Медицински университет - София – вътрешен член за МУ- София.
2. Доц. д-р Милко Божидаров Мирчев, дм – Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ “Св. Марина”, Медицински университет "Проф. д-р Параскев Стоянов" - Варна – външен член за МУ- София.

Съдържание

Използвани съкращения

на кирилица

АХ – Артериална хипертония

ВХ – Варици на хранопровода

ГЕВ – Гастроезофагеални варици

ГРГ – Горна референтна граница

ДЧЗ – Дифузни чернодробни заболявания

ЕВЛ – Ендоскопско връзково лигиране

ИСВ – Изолирани стомашни варици

КТ – Компютърна томография

МР – Магнитен резонанс

ПКК – Пълна кръвна картина

ПН – Портално налягане

ПХ – Портална хипертония

ХВХ – Хронични вирусни хепатити

ХХВ – Хроничен вирусен хепатит В

ХХС – Хроничен вирусен хепатит С

ХЧЗ – Хронични чернодробни заболявания

УЗ – Ултразвук

ЧБ – Чернодробна биопсия

ЧП – Чернодробна плътност

на латиница

2D-SWE – Two-dimensional Shear Wave Elastography

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases

ALD – Alcoholic Liver Disease

APRI – AST to Platelet Ratio Index

AUROC – The Area under the Receiver Operating Characteristic curve

BMI – Body mass index

BSG – British Society of Gastroenterology

EASL – European Association for the Study of the Liver

EASL-ALEH – European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado

EFSUMB – European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology

EL – EchoLevel

ELF – The Enhanced Liver Fibrosis

FIB-4 – Fibrosis-4

HAAT – Hepatic Artery Arrival Time

HBV – Hepatitis B Virus

HCV – Hepatitis C Virus

HVPG – Hepatic venous pressure gradient

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HVAT – Hepatic Vein Arrival Time

IQR – Interquartile range

kPa – Kilopascal

LSM – Liver stiffness measurement

MRE – Magnetic Resonance Elastography

NAFLD – Non-alcoholic Fatty Liver Disease

NASH – Non-alcoholic Steatohepatitis

NPV – Negative Predictive Value

NUC – Nucleos(t)ide analogue

Plts - Platelets

PPV – Positive Predictive Value

pSWE – Point Shear Wave Elastography

RCR – Royal College of Radiologists

SCD – Skin capsule distance

SD – Standard deviation

Se – Sensitivity

Sp – Specificity

SRU – Society of Radiologists in Ultrasound

SW – Shear wave

SWE – Shear wave elastography

TE – Transient Elastography

WFUMB - World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology

ВЪВЕДЕНИЕ

Причините за развитието на хроничните чернодробни заболявания (ХЧЗ) са различни, но патофизиологичните процеси при всички могат да водят до фиброза с краен стадий – цироза. ХЧЗ са с голямо медицинско значение и са социално-икономическа „тежест“ във всяка страна. Ранното диагностициране, стадиране и лечение на ХЧЗ е от първостепенно значение за ограничаване на прогресията им. Хистологичното изследване е референтен метод за оценка на чернодробната фиброза, който обаче има и някои ограничения. Поради инвазивността и дискордантността при интерпретацията от различни патолози при чернодробна биопсия, през последните години навлизат неинвазивни методи за оценка на чернодробната фиброза – серумни биомаркери и физични методи за измерване на чернодробната плътност.

Серумните биомаркери са с лесна приложимост и интерлабораторна възпроизводимост. Техните стойности показват добра корелация с наличието на цироза, като приложимостта на методите е предимно при хронични вирусни хепатити (ХВХ).

Физичните методи за стадиране на чернодробната фиброза са магнитно-резонансна еластография (МРЕ) и ултразвук-базирани еластографии. МРЕ има висока точност при определяне на фиброзата, но е скъп метод, с ограничена клинична приложимост. Ултразвуковите еластографии за оценка на чернодробната фиброза са т. нар. shear wave еластографии. От тях по-добре проучена е транзиентната еластография. Останалите два метода – pSWE и 2D-SWE, са по-слабо изследвани. Данните относно SW еластографиите са основно за вирусни хепатити, а неинвазивната еластографска оценка на останалите дифузни чернодробни заболявания е слабо проучена.

Авансиралата чернодробна фиброза и цироза имат своите характеристики при B-mode ехография. Методът е с висока информативност, но позволява качествена, без количествена оценка и изисква добра квалификация. SW еластографиите позволяват количествено измерване на фиброзата. През 2017 г. EFSUMB и през 2018 г. EASL и AASLD препоръчват за предтерапевтична оценка на чернодробната фиброза при пациенти с хроничен вирусен хепатит С използването на неинвазивни методи. Според EASL ЧБ трябва да остане като метод за оценка на фиброзата, само когато резултатите от неинвазивните методи не са заключителни или при ХЧЗ с комбинирана етиология.

В „Изисквания на НЗОК при лечение на хроничен вирусен С хепатит над 18-годишна възраст в извънболничната помощ“ от 1 януари 2020 г. оценката на фиброзата се осъществява чрез чернодробна биопсия с хистологично стадиране по METAVIR или чрез неинвазивни методи – ултразвукова еластография и серумни маркери.

ЦЕЛ

Да се изследва клиничната стойност на физичните методи, основани на ултразвук, за оценка на фиброзата и стеатозата при ХЧЗ.

ЗАДАЧИ

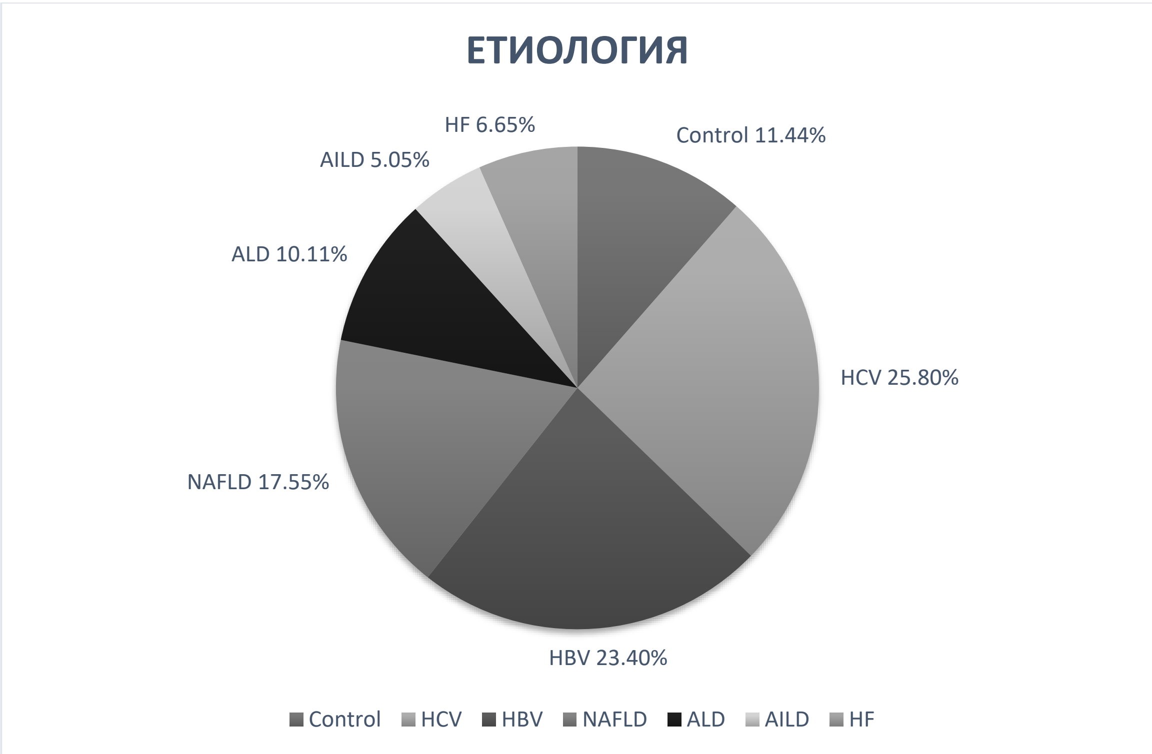
1. Да се определят праговите стойности (cut-offs) за нормална чернодробна плътност при здрави контроли за всеки от трите вида SWE.
2. Да се изследва корелацията между чернодробната плътност, измерена чрез трите вида SWE (TE, pSWE, 2D-SWE), и хистологичния стадий на фиброза при пациенти с ХЧЗ.
3. Да се изследват допълнителни фактори, повлияващи ЧП, независимо от фиброзата.
4. Да се определят праговите стойности (cut-offs) за наличие на сигнификантна фиброза (F≥2) и на цироза (F4) чрез всеки от трите вида SWE при различните ХЧЗ.
5. Да се определят праговите стойности (cut-offs) за изключване на сигнификантна фиброза (F<2) и на цироза (F4) чрез всеки от трите вида SWE при различните ХЧЗ.
6. Да се изследва корелацията между неинвазивните методи за оценка на ултразвуковата атенюация (CAP, HRI-diff, HRI-ratio, ATT) и стеатозата.
7. Да се определят cut-offs за стеатоза при пациентите с NAFLD чрез CAP, HRI-diff, HRI-ratio и ATT.
8. Да се изследва значението на КУЕ за определяне на наличието на цироза и да се определят cut-offs на HVAT и HA-HVTT за цироза.
9. Да се направи междугрупов сравнителен анализ на стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата.

ПАЦИЕНТИ

За периода от юни 2018 г. до декември 2019 г. са изследвани общо 333 пациенти с дифузни чернодробни заболявания и 43 здрави доброволци, 234 мъже и 142 жени, на средна възраст 52.40 години (19-88 години). Дисертацията включва 7 групи:

- Здрави контроли – **група Control**
- Пациенти с хроничен вирусен хепатит С – **група HCV**
- Пациенти с хроничен вирусен хепатит В – **група HBV**
- Пациенти с неалкохолна стеатозна болест – **група NAFLD**
- Пациенти с алкохолна чернодробна болест – **група ALD**
- Пациенти с автоимунни чернодробни заболявания – **група AILD**
- Пациенти със застойна сърдечна недостатъчност – **група HF**

Графично разпределението на групите по етиология се представя по следния начин *(Фиг. 2)*:



Фиг. 2. Разпределение на групите по етиология

Групата HCV включва и 6 пациенти с ко-инфекция HBV/HCV, т.е. са HBsAg (+) и anti-HCV (+), като при всички тях се провежда терапия с NUC.

Изключени са пациенти с екстрахепатална холестаза, със значително повишени аминотрансферази (≥ 5хГРГ) и пациенти с огнищни лезии, с изключение на хемангиоми.

Отделно е представено пилотно проучване на група пациенти, при които е проведена контрастно-усилена ехография (КУЕ) за оценка на наличието или липсата на цироза. В него са включени 12 пациенти, при които са измерени времето за достигане на контрастна до чернодробна вена - HVAT (Hepatic Vein Arrival Time), и тразитното време между чернодробната артерия и чернодробна вена – HA-HVTT = HVAT – HAAT (Hepatic Artery Arrival Time).

1. Група Control

Групата включва 43 души на средна възраст 36.24±16.03 г., 25 жени и 18 мъже. Подборът им като контроли е въз основа на анамнестични, клинико-лабораторни и ехографски данни за липса на чернодробна болест или системно заболяване.

Здравите доброволци са с: нормална абдоминална ехография; липса на придружаващи заболявания; негативни HBsAg, anti-HBc, anti-HCV; BMI<25 kg/m^2; нормални чернодробни ензими; нормален холестерол; триглицериди, пикочна киселина и глюкоза на гладно. Никой от тях не приема алкохол (повече от 20/30 g/дн) или наркотични вещества.

При всички контроли са изчислени APRI и FIB-4.

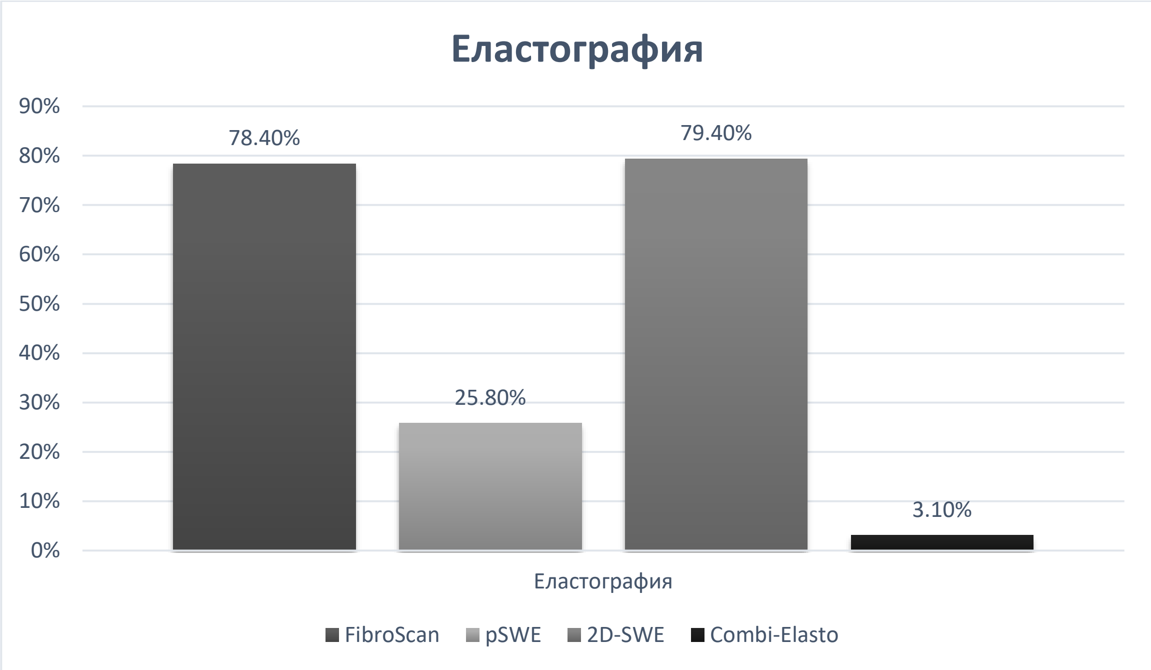
При 28 здрави доброволци (65.1%) е проведена TE (FibroScan), при толкова е проведена и 2D-SWE (GE) – 28 (65.1%), pSWE (ElastPQ) е осъществено при 14 от тях (30.2%), а Combi-Elasto – при 6 (14.0%). EchoLevels са измерени при 14 доброволци (32.6%), CAP – 28 (65.1%) и ATT 5 (14.0%). При всички здрави доброволци не е провеждана ЧБ.

2. Група HCV

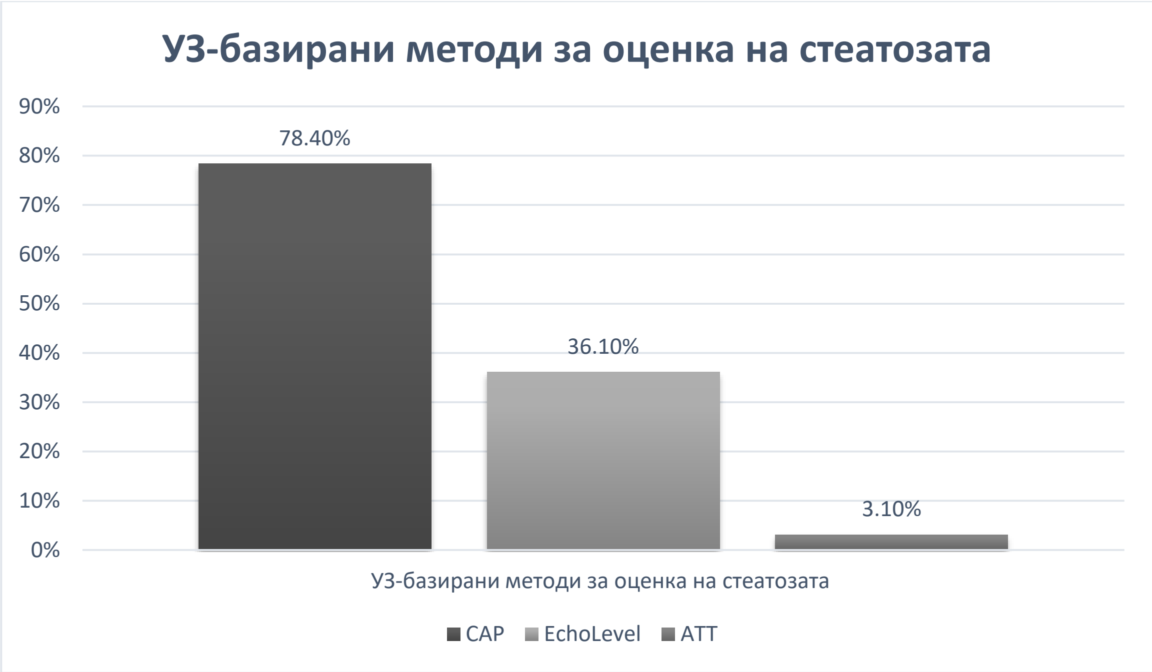
Изследвани са 97 пациенти. Средната възраст е 55.73 ± 15.68 г., 56 мъже и 41 жени.

Проведени са трите вида SWE – TE (FibroScan), 2D-SWE (GE) и pSWE (ElastPQ), както и комбиниран вид еластография, комбиниращ strain еластография с pSWE (Combi-Elasto). Оценена е и стеатозата с CAP, EchoLevel и АТТ. Изчислени са два серумни биомаркери APRI и FIB-4 при 91.8% от пациентите.

На *фиг. 3* са представени честотите на изследване чрез всеки от четирите вида еластографии в група HCV. На *фиг. 4* са представени честотите на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група HCV.



Фиг. 3. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група HCV



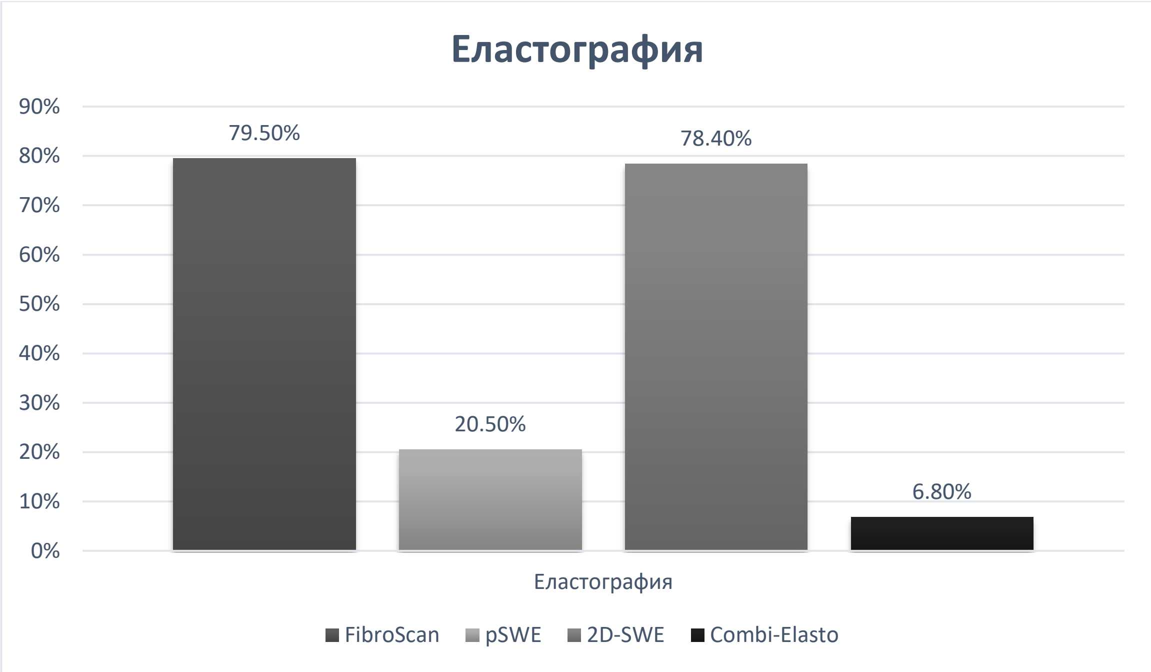
Фиг. 4. Честота на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група HCV

3. Група HBV

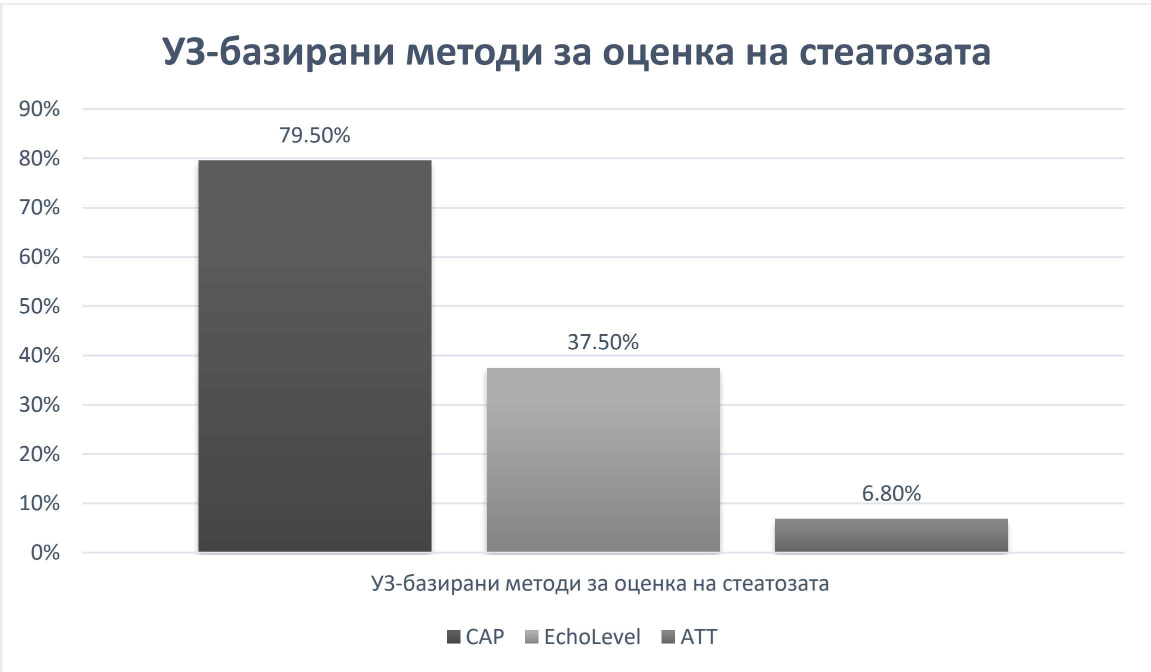
Групата включва 88 пациенти – 63 мъже, средната възраст е 52.67 ± 12.37 години. В тази група няма anti-HCV позитивни пациенти (ко-инфекциите с HCV са включени в група HCV).

Проведени са TE (FibroScan), 2D-SWE (GE) и pSWE (ElastPQ), както и Combi-Elasto. Оценката на стеатозата е с CAP, EchoLevel и ATT. Изчислени са два серумни биомаркери APRI и FIB-4 при 97.8% от пациентите.

На *фиг. 5* са представени честотите на изследване чрез всеки от четирите вида еластографии в група HBV. На *фиг. 6* са представени честотите на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група HBV.



Фиг. 5. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група HBV



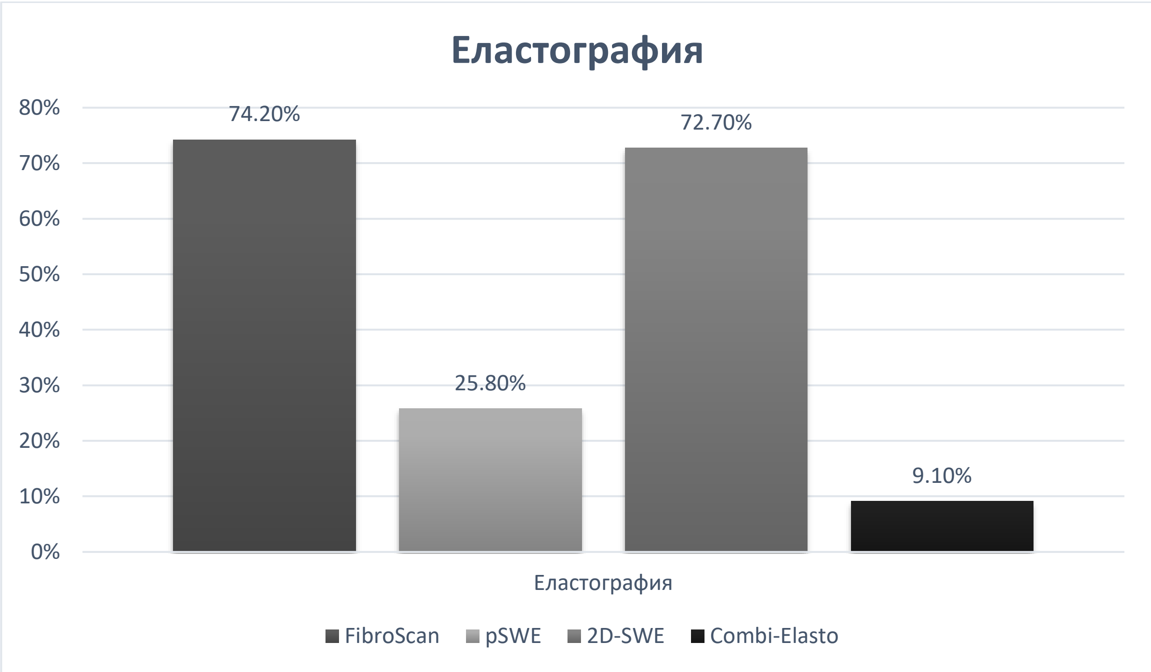
Фиг. 6. Честота на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група HBV

4. Група NAFLD

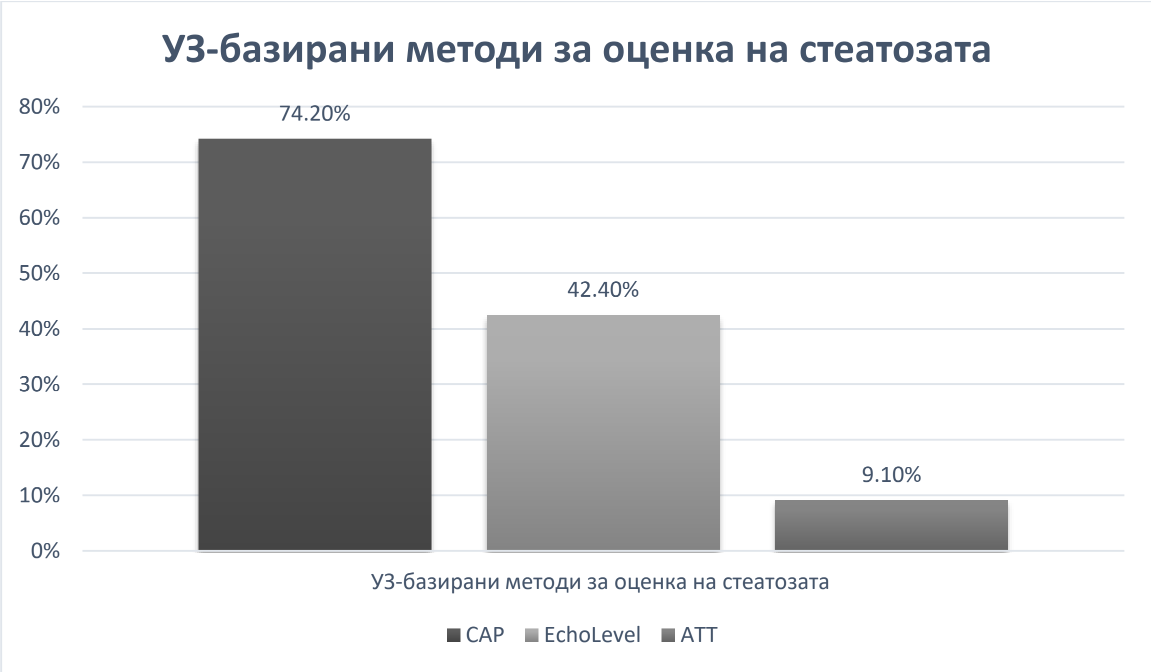
Изследвани са 66 пациенти с неалкохолна стеатозна болест (NAFLD). Групата включва 47 мъже и 19 жени на средна възраст 49.08 ± 13.35 години.

APRI и FIB-4 са изчислени при 52 пациенти – 78.8%.

На *фиг. 7* са представени честотите на изследване чрез всеки от четирите вида еластографии в група NAFLD. На *фиг. 8* са представени честотите на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група NAFLD.



Фиг. 7. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група NAFLD



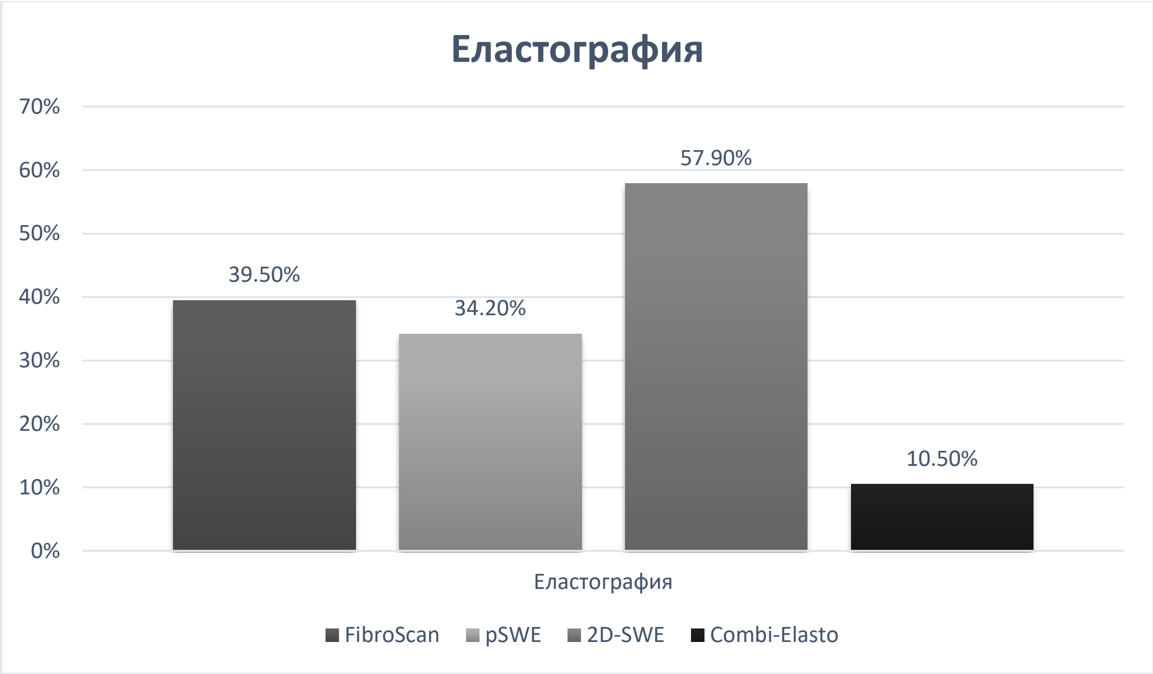
Фиг. 8. Честота на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група NAFLD

5. Група ALD

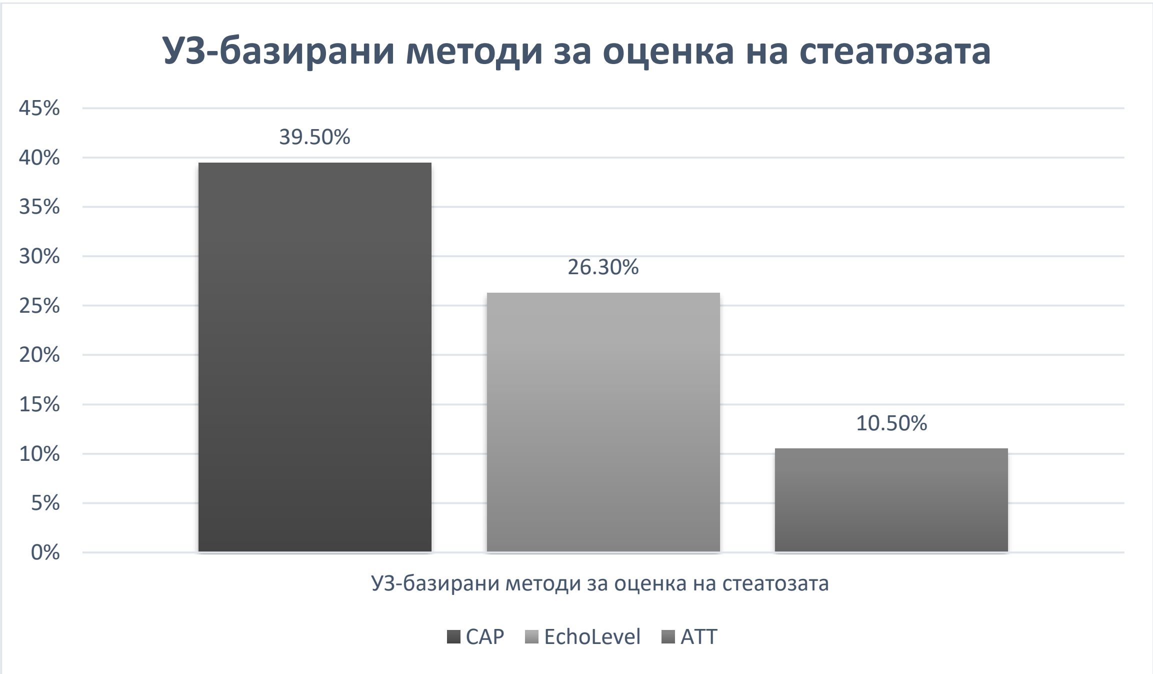
В група ALD са включени 38 пациенти с алкохолна етиология на чернодробната болест. Пациентите са на средна възраст 52.19 ± 11.68 години, 31 мъже (81.6%) и 7 жени (18.4%).

APRI и FIB-4 са изследвани при 37 пациенти – 97.37%.

На *фиг. 9* са представени честотите на изследване чрез всеки от четирите вида еластографии в група ALD. На *фиг. 10* са представени честотите на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група ALD.



Фиг. 9. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група ALD



Фиг. 10. Честота на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група ALD

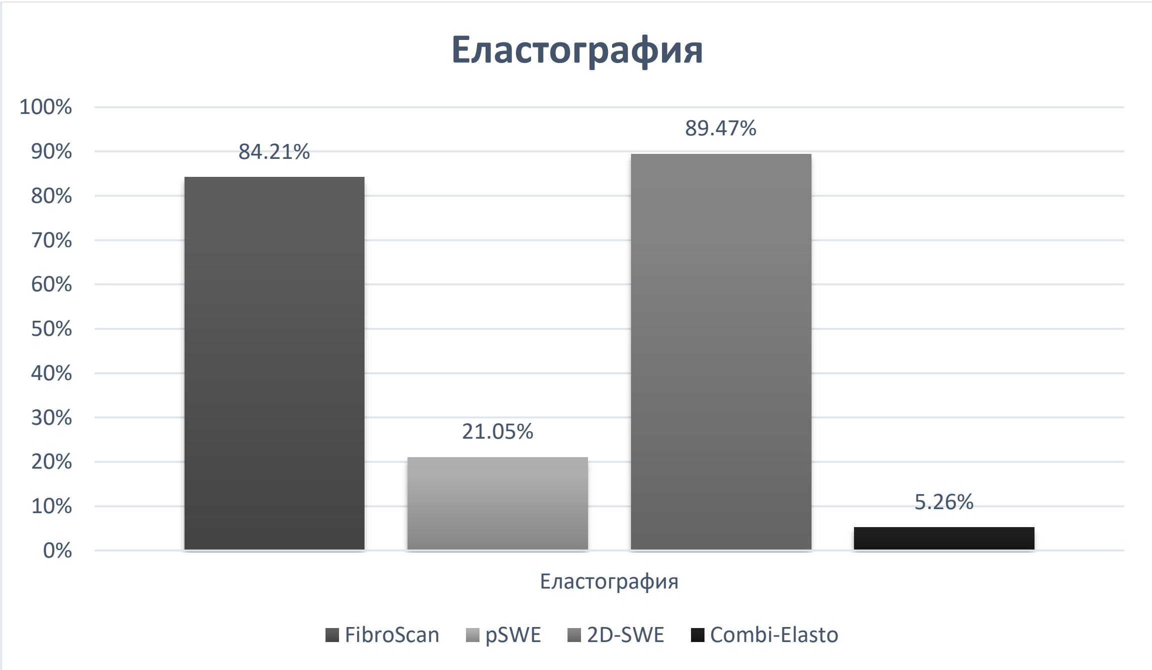
6. Група AILD

В група AILD са включени 19 пациенти с автоимунни чернодробни заболявания. Пациентите са на средна възраст 51.28 ± 14.86 години, превалиращата част са жени – 15 (78.9%). Диагнозата е поставена чрез клинични, биохимични, имунологични (автоантитела и имуноглобулини), образни (магнитно-резонансна холангиопанкреатография, УЗ) и хистологични данни за съответното заболяване.

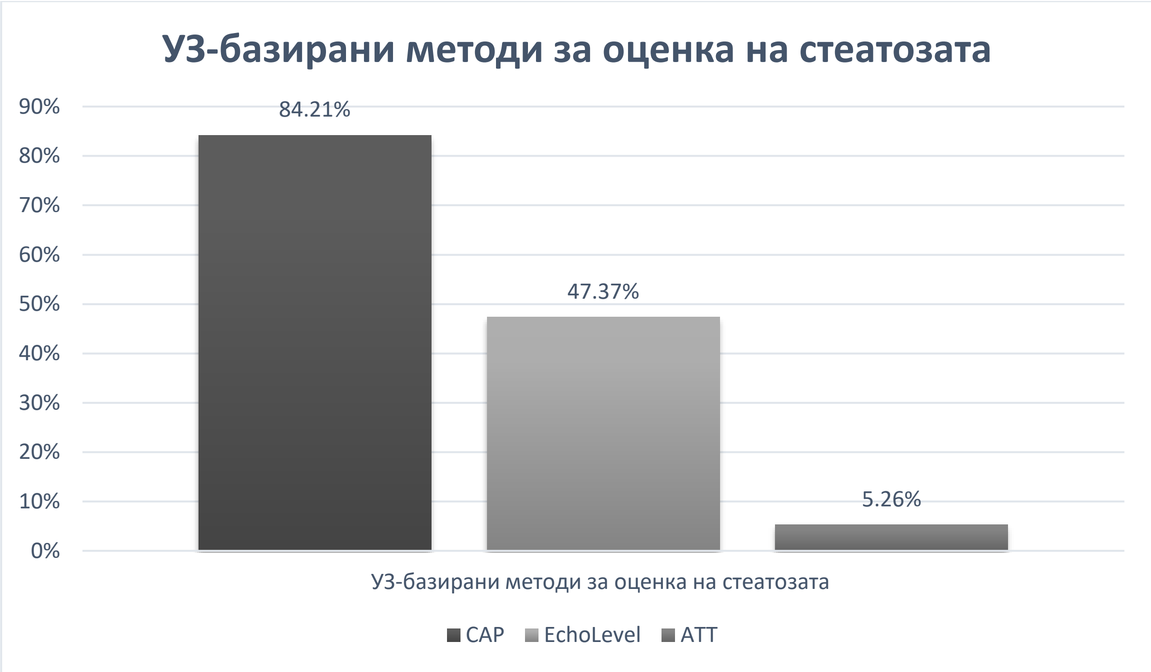
Пациентите, включени в тази група са: 7 с AIH (автоимунен хепатит), 3 с PBC (първичен билиарен холангит) и с Overlap синдром – 8 с AIH/PBC и един пациент с AIH/PSC (първичен склерозиращ холангит, без доминантни стриктури). Поради малкия брой в отделните подгрупи, групата ще се разгледа общо.

APRI и FIB-4 са изследвани при 18 пациенти – 94.73%.

На *фиг. 11* са представени честотите на изследване чрез всеки от четирите вида еластографии в група AILD. На *фиг. 12* са представени честотите на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група AILD.



Фиг. 11. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група AILD



Фиг. 12. Честота на изследване чрез неинвазивните методи за количествена оценка на стеатозата в група AILD

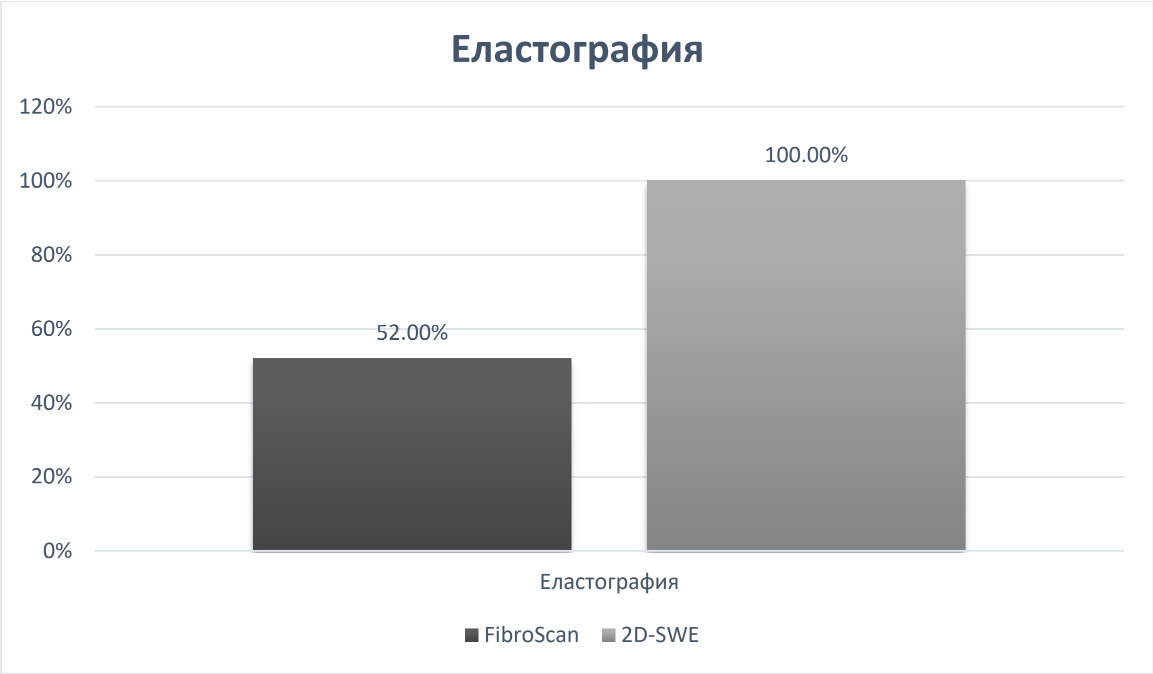
7. Група HF

В група HF са включени 25 пациенти със сърдечна недостатъчност. Пациентите са на средна възраст 73.16 ± 8.00 г., 15 мъже и 10 жени. Пациентите са насочени за неинвазивна оценка на чернодробната плътност от Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“.

Тази група е включена с цел изследване на фактора „чернодробна конгестия“ и влиянието му върху ЧП. При тези пациенти не е провеждана чернодробна биопсия.

При всички пациенти са калкулирани APRI и FIB-4.

На *фиг.13* са представени честотите на изследване чрез еластографските методите в група HF – TE (FibroScan) и 2D-SWE.



Фиг. 13. Честота на изследване чрез съответния вид еластография в група HF

8. Пациенти, изследвани чрез КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT

В изследването на КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT са включени 12 пациенти – 4 жени и 8 мъже, от които седем са с цироза и пет – без цироза. Проучването е направено за период от 1 месец (октомври – ноември 2019 г.). Средната възраст за пациентите с цироза 54.00 ± 11.23 г., а на тези без цироза – 50.80 ± 18.59 г. При всички пациенти е проведена КУЕ и са изчислени HVAT (sec.) и HA-HVTT (sec.). Етиологията при пациентите е различна – хронични вирусни хепатити (HBV, HCV), алкохолна чернодробна болест (ALD), неалкохолна стеатозна болест на черния дроб (NAFLD), overlap AIH/PBC, както и смесена етиология. Един от пациентите без цироза е със Синдром на Gillbert.

При всички пациенти са изчислени HVAT, HA-HVTT, APRI и FIB-4.

МЕТОДИ

Всички изследвания чрез физичните методи, които са обект на дисертационния труд, са проведени в Катедра по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, Медицински университет – София.

1. Лабораторни изследвания

Лабораторните изследвания са осъществени в Клинична лаборатория, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, с началник д-р А. Бедран.

2. Вирусологични изследвания

Вирусологичните изследвания са проведени в Лаборатория по микробиология и вирусология към УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, с началник доц. Р. Вачева - Добревска, вирусолог Б. Асенова и биолог М. Четирска.

3. Абдоминална ехография

Осъществена е чрез: Philips IU 22, GE LOGIQ S8, GE LOGIQ E9, Hitachi Arietta 850. Абдоминалната ехография в B-mode е проведена на гладно (поне 4 часа) с описание на:

- черен дроб – контур, дялово съотношение, ехогенност, огнищност, предно-заден размер в ДМКЛ, размер на v. portae и жлъчни пътища
- жлъчен мехур – размер, стени, съдържимо в лумена
- панкреас – размери за глава, тяло, опашка; паренхим, панкреасни канали, огнищност
- слезка – размери, огнищност, v. lienalis, порто-венозни колатерали
- бъбреци – форма, размери, паренхим, дренаж, огнищност
- наличие на асцит

4. Езофагогастродуоденоскопия (ЕГДС)

Чрез ЕГДС (проф. Б. Владимиров, д-р С. Чурчев, д-р Н. Колев, д-р Н. Кашукеева) е направена ендоскопската оценка за белези на портална хипертония – наличие на езофагеални, гастроезофагеални и стомашни варици, както и портална хипертензивна гастропатия (ПХГ). Изследванията са проведени с ендоскопска система Olympus EVIS EXERA III с видеогастроскоп Olympus GIF-HQ190 и ендоскопска система Olympus EVIS EXERA II с видеогастроскоп Olympus GIF-H180J.

5. Перкутанна чернодробна биопсия

За стадиране на вирусните хепатити (чрез METAVIR) и неалкохолната стеатозна болест (чрез SAF), за стадиране на алкохолната чернодробна болест и автоимунните чернодробни заболявания е проведена перкутанна чернодробна биопсия под ехографски контрол (Philips IU 22, GE LOGIQ E9). Биопсиите са проведени от д-р Т. Комитова и от проф. Й. Генов чрез Tru-cut автоматично биопсично устройство с инструменти 16-18G. Хистологичното стадиране и градиране е извършено в Отделение по патологична анатомия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, с началник д-р Иван Терзиев.

Чернодробната биопсия е проведена при пациенти на гладно (поне 8 часа) при следните лабораторни параметри: Hb (хемоглобин) ≥ 100 g/l, Plts (тромбоцити) ≥ 50 G/l, ПИ (протромбинов индекс) ≥ 50 %. Всички биопсии са извършени максимум 1 година преди неинвазивната оценка (2 дни – 12 месеца). При пациентите с категорични клинични, лабораторни, ехографски и ендоскопски данни за чернодробна цироза не е провеждана биопсия.

6. Серумни биомаркери за фиброза – APRI и FIB-4

За неинвазивна оценка на фиброзата са използвани два серумни биомаркера – APRI и FIB-4. Първият се изчислява, използвайки AST и тромбоцити (Plts), а вторият – AST, ALT, Plts и възраст (age). Използвани са следните калкулатори и формули:

APRI: https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri

APRI = (AST in IU/L) / (AST Upper Limit of Normal in IU/L) / (Platelets in 10^9/L)

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

FIB-4 Score = (Age*AST) / (Platelets*√(ALT))

7. Чернодробна еластография

За оценка на чернодробната плътност в този дисертационен труд са използвани четири вида еластографии:

- Транзиентна еластография (TE) – FibroScan (EchoSens) – GE LOGIQ S8, FibroScan 530 Compact
- pSWE – ElastPQ (Philips IU 22)
- 2D-SWE – 2D-SWE.GE (LOGIQ S8 и LOGIQ E9, General Electric)

- Combi-Elasto – комбинира два вида еластографии: pSWE + strain хистограма, в ехографски апарат Hitachi Arietta 850

Всички видове еластографии са осъществени по *стандартизиран протокол*:

- Пациентът не е приемал храна за поне 4 часа, в покой за 10-20 мин.
- Позиция: легнал по гръб с отведена над главата дясна ръка, за подобряване на акустичния прозорец – леко лява латерална позиция.
- Измерванията се правят в десния чернодробен дял, интеркостално, при добър акустичен прозорец (без сенки от ребра).
- Трансдюсерът се разполага перпендикулярно на чернодробната капсула.
- ROI се позиционира на 1.5 – 2 cm под капсулата на черния дроб, като дълбочината на измерванията е не повече от 6.0 – 7.0 cm от трансдюсера.
- При позициониране на ROI се избягват големи съдове, жлъчни канали или фокални промени (за pSWE, 2D-SWE).
- Дишането се задържа в експириум.
- Резултатите се представят чрез Young's модул (kPa) при IQR ≤ 30% .
- При всички еластографии резултатът се представя като медиана (Median).

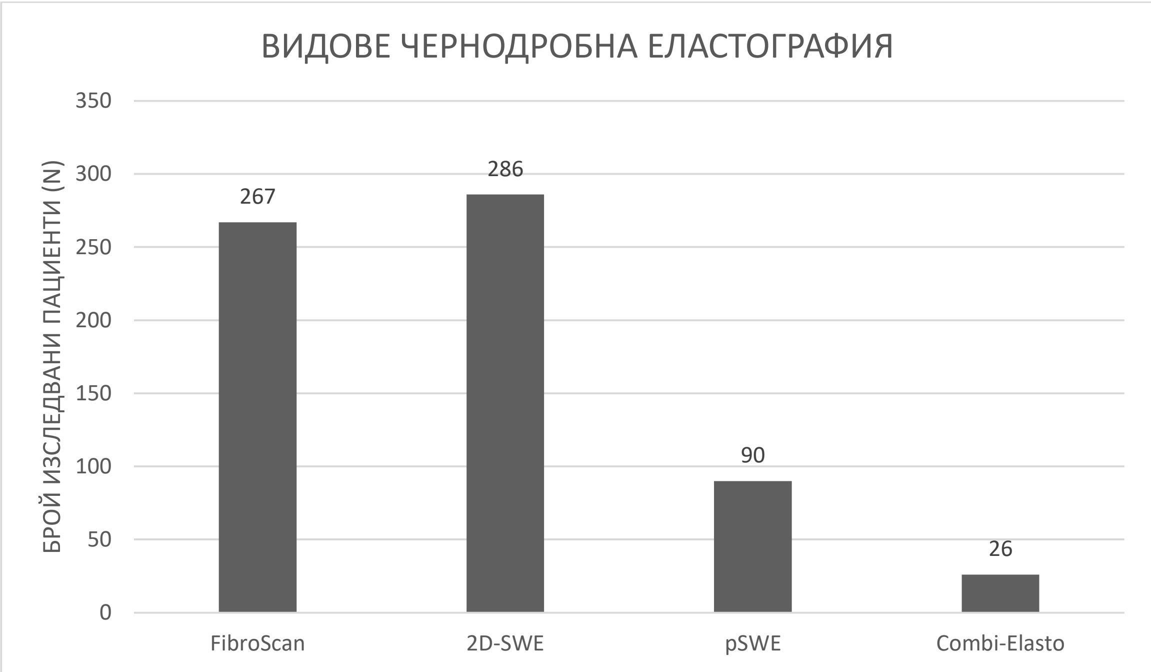
При TE (FibroScan) сондата (M или XL), с която се прави изследването, се определя според хабитуса на пациента. За получаване на точен резултат се осъществяват минимум 10 измервания.

Останалите три вида еластографии се осъществяват с конвексни абдоминални сонди: ElastPQ – C5-1, 2D-SWE.GE – C1-6 и Combi-Elasto – C252. За pSWE и Combi-Elasto са направени по 10 измервания, за 2D-SWE – пет измервания.

При TE, използвайки CAP, симултанно с оценката на фиброзата, се измерва и ултразвуковата атенюация – неинвазивна оценка на стеатозата.

При Combi-Elasto се оценяват едновременно фиброза (LFI, Vs, E, F Index), стеатоза (ATT) и активност (A Index). Описаните индекси са: <u>*LFI*</u> (Liver fibrosis Index), изчислен от strain хистограмата (генерирана от сърдечна дейност); <u>*Vs*:</u> pSWE, измерена в скорост (m/s); <u>*E:*</u> pSWE, измерена в Young's модул (kPa); <u>*F Index*:</u> индекс, отразяващ степента на фиброза, изчислен от комбинацията strain хистограма и pSWE (Vs); <u>*A Index:*</u> индекс, отразяващ степента на възпалителна активност, изчислен от комбинацията strain хистограма и pSWE (Vs) и *ATT:* атенюационен коефициент, отразяващ степента на атенюация на ултразвука.

На *фиг. 14* са представени проведените изследвания чрез отделните видове еластографии при цялата популация от 376 изследвани лица: 71% са изследвани с FibroScan, 76.1% - с 2D-SWE, 23.9% - с pSWE и 6.9% - с Combi-Elasto.



Фиг. 14. Видове чернодробни еластографии и изследвани лица

8. Ултразвук-базирани методи за оценка на стеатозата

Първи метод за оценка на чернодробната стеатоза е абдоминална B-mode ехография. Сравнително се оценява ехогенността на черния дроб с паренхима на десен бъбрек – хиперехогенен черен дроб. Други ехографски B-mode белези за стеатоза са – намалена видимост на съдове, жлъчни канали, лошо визуализиране на диафрагма и дорзални сегменти.

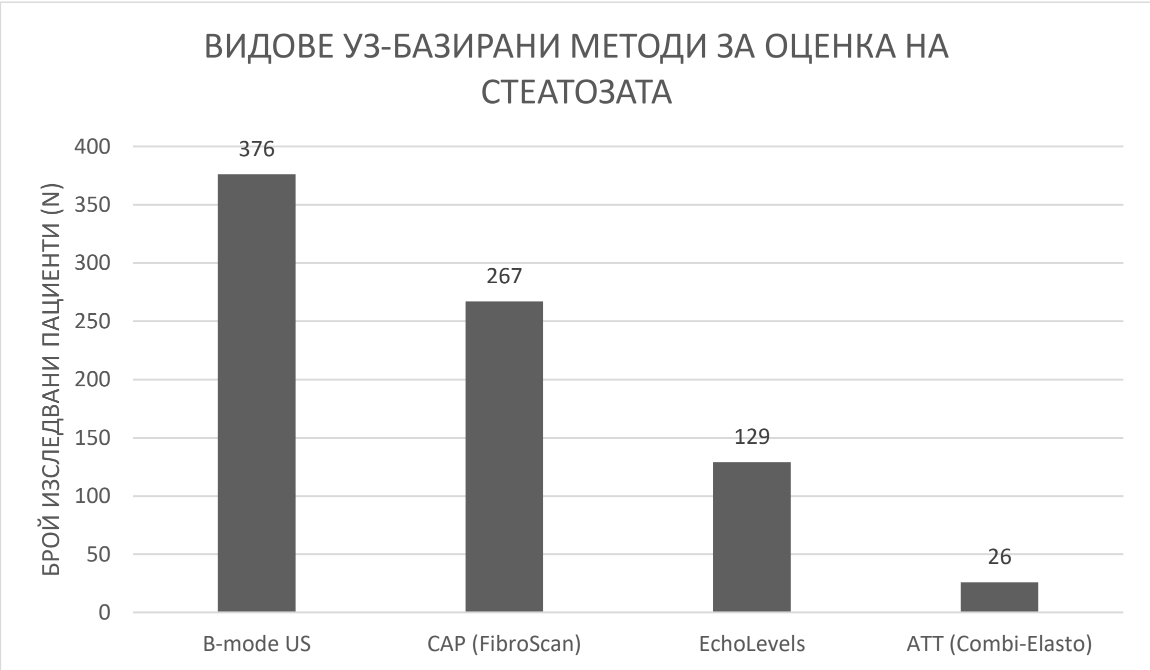
Използваните количествени методи за оценка на чернодробната стеатоза са CAP (FibroScan), ATT (Hitachi Arietta 850) и EchoLevels (GE LOGIQ S8) с изчисляване на хепаторенални индекси – HRI-diff и HRI-ratio. Всичките методи са базирани на ултразвукова атенюация при стеатоза. CAP се измерва едновременно с измерванията на чернодробната плътност с FibroScan в dB/m. ATT се измерва едновременно с останалите показатели при Combi-Elasto, мерните единици са dB/cm/MHz. ATT има хоризонтален маркер (─) в ROI, който се поставя на 4-10 cm под капсулата на черния дроб, трябва да се избягват съдове. При тези два метода с повишаване на стеатозата се повишават и стойностите им. При EchoLevel измерването се осъществява самостоятелно, в мерни единици минус децибели (– dB), като колкото по-близо до 0 са стойностите, толкова по-висок е интензитетът и съответно повече стеатозата.

При ELs са направени две измервания – едно в паренхима на десен бъбрек и едно в черния дроб. Методът е осъществен по следния протокол: на гладно (поне 4 часа), позиция на пациента – по гръб с отведена дясна ръка, субкостално, без дишане по време на изследването, ROIs са 1 cm, позиционирани на една и съща дълбочина в паренхима на черен дроб и бъбрек, избягвани са съдове и артефакти. След получаване на резултатите, се изчислени двата индекса – *Hepato-Renal Index difference (HRI-diff) и Hepato-Renal Index ratio (HRI-ratio).* Формулите за изчисляване на индексите са:

$$\text{HRI-diff} = EL_{liver} – EL_{kidney}$$

$$\text{HRI-ratio} = EL_{liver} / EL_{kidney}$$

На *фиг. 15* са представени пациентите, изследвани с различните УЗ-базирани методи за оценка на стеатозата, при цялата популация от 376 изследвани лица – 100% са изследвани с B-mode ехография, 71% са изследвани с CAP (FibroScan), 34.3% - с EchoLevels и 6.9% - с ATT (Combi-Elasto).



Фиг. 15. Видове УЗ-базирани методи за оценка на стеатозата и изследвани лица

9. КУЕ-базирани методи HVAT и HA-HVTT

Методите са въведени в съавторство с д-р Р. Митова и изследванията са осъществени в сътрудничество с д-р Р. Митова (Катедра по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“). КУЕ се провежда на гладно, при пациент, позициониран по гръб с отведена над главата дясна ръка. Изследването е осъществено чрез GE LOGIQ E9, при механичен индекс (MI) 0.08. Проведена е КУЕ с последващ TIC анализ и изчисляване на HVAT и транзитно време на контраста между чернодробната артерия (HA) и дясна или средна чернодробна вена (HV): HA-HVTT = HVAT-HAAT. Позиционират се ROIs в дясна или средна HV на 3-5 cm преди конфлуенса им с v. cava inferior и в HA. Стартира се часовникът на КУЕ, осъществява се т. нар. 10-second lead time – baseline, необходими за записване на базовата линия на TIC. Инжектира се интравенозно контраст 2.4 ml SonoVue (Bracco, Milan) и последващо 10 ml 0.9% NaCl в лява кубитална ямка, през 20G i.v. канюла. Направени са записи на TIC кривите от артерията и вената, като за точно позициониране на маркерите върху търсените съдове е използван dual caliper. Измерени са времената за достигане на контраста (сек.) в артерията (HAAT) и във вената (HVAT), и е изчислено транзитното време между двата съда HA-HVTT = HVAT-HAAT.

10. Ехокардиография

Осъществена е чрез ехографски апарат Philips EPIQ 7 от проф. Е. Кинова, Клиника по Кардиология, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ“, по стандартизиран протокол – трансторакална ехокардиография с оценка на сърдечни кухини, левокамерна систолна и диастолна функция, клапен апарат, перикард, както и оценка на наличието или липсата на пулмонална хипертония.

11. Статистически методи

Всички данни са въведени и анализирани чрез статистически пакет *IBM SPSS Statistics 19.* В дисертацията са използвани следните статистически тестове:

Дескриптивен анализ – за класификация на данните и за получаване на обобщените им характеристики, представяне на честотното разпределение по групи (определяне на форма, средни стойности и разсейване). Данните са представени с честотни таблици и графики. Параметрите с нормално разпределение са представени със средна аритметична стойност със стандартното отклонение (mean±SD), а тези с анормално – с медиана и обхват (median, min - max).

Непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov – за проверка на разпределението за нормалност.

Т-тест за независими извадки (independent-samples t-test) - за проверка на хипотези за различие между **две** независими извадки (1 независима с две нива) при нормално разпределение на зависимата. Зависимата е интервална променлива. Измерването е в средни стойности.

Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA – Analysis of variance) – за проверка на хипотези за различие между средните аритметични на няколко независими извадки.

Непараметричен тест на Mann-Whitney – за проверка на хипотези за различие между **две** независими извадки (1 независима с две нива) при анормално разпределение на зависимата. Зависимата е ординална или интервална променлива. Измерването е в медиани.

Непараметричен тест на Kruskal-Wallis – за проверка на хипотези за различие между **няколко** независими извадки (1 независима с повече от две нива) при анормално разпределение на зависимата. Зависимата е ординална или интервална променлива. Измерването е в медиани.

Знаковият рангов тест на Wilcoxon – за сравняване на ординални и интервални променливи с анормално разпределение. Измерването е в медиани.

Friedman's test – за проверка на хипотеза за различие между две или няколко извадки (като 1 независима може да е с повече от две нива). Зависимата е ординална или интервална, без нормално разпределение. Измерването е в медиани.

Корелация на Pearson's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение, сравняват се средните аритметични стойности.

Рангова корелация на Spearman's rho - измерва силата на увеличението или намалението на връзката между две променливи (ординални или количествени) с анормално разпределени, сравняват се средните рангове (медиани).

Интерпретацията на корелационните коефициенти е следната: 0 – 0.29 – много слаба, 0.30 – 0.49 – слаба, 0.50 – 0.69 – умерена, 0.70 – 0.89 – силна, 0.90 – 1.00 – много силна.

AUROC анализ – за определяне на прагови стойности (cut-offs) с техните чувствително (%) и специфичност (%). Изчислявайки и превалирането на заболяването (%) в изследваните групи, се изчислиха и позитивна (PPV), негативна предиктивна стойност (NPV), както и общата точност на метода (Acc). Използван е следният калкулатор за изчисляването им:
https://www.medcalc.org/calc/diagnostic_test.php

Чрез AUROC анализа са изчислени:

- **Чувствителност (Sensitivity – Se)**: вероятността резултатът от теста да е позитивен, когато изследваният фактор наистина е наличен (истински позитивно ниво - true positive rate).
- **Специфичност (Specificity – Sp)**: вероятността резултатът от теста да е негативен, когато изследваният фактор наистина липсва (истински негативно ниво - true negative rate).
- **Превалиране на фактора (Prevalence – Prev)**: броят позитивни за фактора пациенти към общия брой изследвани пациенти. Превалирането е необходимо за изчисляване на позитивна и на негативна предиктивна стойност, както и на точност на метода.
- **Позитивна предиктивна стойност (Positive predictive value – PPV)**: вероятността изследваният фактор да е наличен, когато тестът е позитивен.

PPV = Sensitivity x Prevalence / Sensitivity x Prevalence + (1-Specificity) x (1 - Prevalence)

- **Негативна предиктивна стойност (Negative predictive value – NPV)**: вероятността изследваният фактор да липсва, когато тестът е негативен.

NPV = Specificity x (1 – Prevalence) / (1 – Sensitivity) x Prevalence + Specificity x (1 - Prevalence)

- **Точност (Accuracy – Acc)**: цялостната вероятност пациентът да е правилно класифициран.

Accuracy = Sensitivity × Prevalence + Specificity × (1 − Prevalence)

РЕЗУЛТАТИ

Клинични характеристики на групите

I. Група Control

В тази група са включени здравите доброволци. Тя ще бъде използвана за определяне на cut-offs на неинвазивните методи за липса на фиброза и стеатоза при здрави хора (F0, S0).

В *табл. 1* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група Control. В *табл. 2* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група Control. В *табл. 3* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група Control. В *табл. 4* са представени средните стойности на комбинирания метод Combi-Elasto в група Control.

Табл. 1. Средни стойности със стандартните отклонения на лабораторни и ехографски характеристики на група Control

Група Control					
	Plts (G/l)	Liver Size (cm)	Uric Acid (µmol/l)	BMI (kg/m^2)	Glu0 (mmol/l)
Mean	**222.22**	**12.78**	**203.60**	**21.31**	**5.08**
SD	63.81	1.69	45.67	3.62	0.27

Медианите на аминотрансферазите са: AST = 18.00 (11 - 29) IU/l и ALT = 16.00 (10 - 34) IU/l.

Табл. 2. Медиани с обхват при APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE

Група Control					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.20**	**0.81**	**3.55**	**4.54**	**3.04**
Min - Max	0.10 – 0.30	0.38 – 1.43	2.50 – 5.50	3.70 – 5.72	2.71 – 4.49

Табл. 3. Средни стойности със стандартното отклонение при CAP, HRI-diff и HRI-ratio

Група Control			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**190.11**	**-3.80**	**1.07**
SD	41.53	2.90	0.06

Табл. 4. Средни стойности със стандартното отклонение при Combi-Elasto

Група Control						
Combi-Elasto	Vs (m/s)	pSWE (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LFindex	F index	A index
Mean	1.26	4.92	0.57	2.01	0.93	0.93
SD	0.24	1.90	0.06	0.85	0.43	0.21

II. Група HCV

От изследваните 97 пациенти, 7 (8.4%) са със спонтанен клирънс на вируса. 35 пациенти (52.2%) са anti-HBc позитивни и при 6 пациенти (6.6%) е установен позитивен HBsAg. При всички anti-HBc позитивни пациенти HBV-DNA е недетектируема в серума. Всички ко-инфектирани HBV/HCV провеждат терапия с NUC – трима с Tenofovir (TDF) и трима с Lamivudine (LAM), и са с негативна HBV-DNA. Един от пациентите е с маркери за тройна инфекция HCV/HBV/HDV – с негативни репликации за HBV и HDV, на терапия с TDF.

Най-честият генотип е 1b (79.4%), останалите установени генотипове са 3 (10.9%) и 1a (9.7%).

На *табл. 5* и *табл. 6* са представени лабораторните и ехографските характеристики на пациентите. Изчислени са средните стойности на Plts = 185.24 ± 81.50 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в дясна медио-клавикуларна линия (ДМКЛ) = 13.82 ± 1.99 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 36.00 IU/l (13 - 162), ALT = 39.00 IU/l (7 - 194).

Табл. 5. Лабораторни характеристики на група HCV

Лабораторен показател	**(брой пациенти / %)**
повишен билирубин < 2хГРГ	15 / 16.1%
повишена AST < 5хГРГ	38 / 41.8%
повишена ALT < 5хГРГ	37 / 40.7%
тромбоцити < 140 G/L	29 / 31.9%

Табл. 6. Ехографски характеристики на група HCV

Ехографски показател	**(брой пациенти / %)**
хепатомегалия	63 / 67.0%
спленомегалия	39 / 40.6%
v. portae > 13 mm	31 / 32.3%
асцит	9 / 9.4%

Разпределението според фиброзния стадий е следното: F1 – 10.7%, F2 – 28.6%, F3 – 13.1% и F4 – 47.6%. Най-често активността на хепатита е умерена – A2 (44.0%). Сигнификантна фиброза има при 89.3%. Пациентите с чернодробна цироза са стадирани по Child-Pugh и MELD. Според Child-Pugh 84.6% са стадий A, 12.8% са стадий B и 1 пациент (2.6%) е стадий C. Средната стойност на MELD е 10.0 ± 3.37.

При пациентите с чернодробна цироза е проведена ЕГДС – при 71.1% са диагностицирани варици на хранопровода, като при 31.6% (12 пациенти) са установени високостепенни варици. ЕВЛ е осъществено при 7 пациенти. При един пациент има ГЕВ тип 1, при двама – ИСВ тип 1, и при 7 пациенти – ПХГ. Терапия с пропранолол е провеждана при 19 пациенти, като средната доза е 42.63 ± 22.32 mg/дн. Диуретици приемат 19 пациенти (20.4%), като средната доза на фуроземид е 37.5 ± 12.82 mg/дн и на спиронолактон – 71.2 ± 39.33 mg/дн.

При 11.3% от пациентите е диагностициран захарен диабет тип 2, а 23.1% са с повишен LDL и 40.0% - с хипертриглицеридемия. Девет пациенти (9.3%) съобщават за употреба на интравенозни наркотици, а алкохол над 20/30 g/дн употребяват 13.4%.

В *табл. 7* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група HCV. В *табл. 8.* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група HCV. В *табл. 9* са представени средните стойности на комбинирания метод Combi-Elasto в група HCV.

Табл. 7. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE в група HCV

Група HCV					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D-SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.60**	**1.81**	**8.30**	**8.60**	**6.93**
Min - Max	0.10 - 15.00	0.48 - 29.68	1.60 - 75.00	3.37 - 47.10	2.58 - 23.42

Табл. 8. Средни стойности със стандартното отклонение за CAP, HRI-diff и HRI-ratio в група HCV

Група HCV			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**238.84**	**1.36**	**0.97**
SD	66.58	5.23	0.10

Табл. 9. Средни стойности със стандартното отклонение за Combi-Elasto в група HCV

Група HCV						
Combi-Elasto	Vs (m/s)	pSWE (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LFindex	F index	A index
Mean	**1.86**	**10.46**	**0.60**	**4.16**	**2.21**	**1.45**
SD	0.21	2.30	0.10	0.45	0.54	0.29

Чрез Mann-Whitney test се установи, че няма статистически значима разлика ($p>0.05$) между стойности (ранговете) за TE, 2D-SWE, pSWE, APRI и FIB-4 по отношение на наличие или липса на ко-инфекция на HBsAg и/или anti-HBc. Чрез Spearman тест се установи, че няма корелация между нивото на HCV-RNA в серума и стойностите на TE, 2D-SWE, pSWE, APRI и FIB-4 ($p>0.05$).

III. Група HBV

Петдесет и двама пациенти (61.2%) провеждат терапия с NUC – 75.0 % с Tenofovir, 9.6% с Lamivudine, 9.6% с Entecavir и 5.8% с Telbivudine. Средната продължителност на прием на NUC е 8.6 ± 1.4 месеца. Няма пациенти на лечение с интерферон.

На *табл. 10* и *табл. 11* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група HBV. Изчислени са средните стойности на Plts = 191.41 ± 83.82 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в ДМКЛ = 13.91 ± 1.98 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 29.00 IU/l (13 - 148), ALT = 32.00 IU/l (11 - 165).

Табл. 10. Лабораторни характеристики на група HBV

Лабораторен показател	**(брой пациенти / %)**
повишен билирубин < 2хГРГ	1 / 1.1%
повишена AST < 5хГРГ	18 / 21.2%
повишена ALT < 5хГРГ	27 / 31.8%
тромбоцити < 140 G/L	19 / 22.1%

Табл. 11. Ехографски характеристики на група HBV

Ехографски показател	**(брой пациенти / %)**
хепатомегалия	52 / 65.9%
спленомегалия	30 / 34.1%
v. portae > 13 mm	23 / 26.1%
асцит	4 / 4.6%

Разпределението според стадия на фиброзата е: F0 – 1.3%, F1 – 14.3%, F2 – 31.2%, F3 – 13.0% и F4 – 40.2%. Най-често активността на хепатита е умерена A2 (46.0%). Разпределението според Child-Pugh е стадий A – 81.3%, стадий B – 15.6% и стадий C – 1 пациент (3.1%). Средната стойност на MELD е 10.47 ± 4.22.

При пациентите с чернодробна цироза е проведена ЕГДС – при 70.0% от тях има варици на хранопровода, като при шест (18.8%) са установени високостепенни варици. ЕВЛ е осъществено при трима. Няма пациенти с ГЕВ или

ИСВ, четирима са с ПХГ. Терапия с пропранолол се провежда при 13 пациенти, като средната доза е 38.57 ± 17.03 mg/дн. Диуретична терапия провеждат 11 пациенти със средни дози на фуроземид 35.00 ± 9.26 mg/дн и спиронолактон 72.73 ± 26 mg/дн.

ЗД тип 2 има при 12.5% (9 пациенти), LDL е повишен при един пациент, един пациент е и с хипертриглицеридемия. Алкохол употребяват 8.3% от пациентите, няма анамнеза за наркотична зависимост при никого в групата.

В *табл. 12* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група HBV. В *табл. 13* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група HBV. В *табл. 14* са представени средните стойности на комбинирания метод Combi-Elasto в група HBV.

Табл. 12. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE в група HBV

Група HBV					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.40**	**1.50**	**6.55**	**7.60**	**5.65**
Min - Max	0.10 - 5.60	0.45 - 14.82	3.40 - 51.30	3.95 - 77.38	2.66 – 74.00

Табл. 13. Средни стойности със стандартното отклонение за CAP, HRI-diff и HRI-ratio в група HBV

Група HBV			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**242.21**	**0.75**	**0.99**
SD	65.01	5.66	0.11

Табл. 14. Средни стойности със стандартното отклонение за Combi-Elasto в група HBV

Група HBV						
Combi-Elasto	Vs (m/s)	pSWE (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LFindex	F index	A index
Mean	**1.95**	**11.95**	**0.53**	**3.74**	**2.32**	**1.44**
SD	0.59	7.64	0.05	1.18	1.183807	0.36

Чрез Spearman тест се установи, че няма корелация между нивото на HBV-DNA в серума и стойностите на TE, 2D-SWE, pSWE, APRI и FIB-4 при пациентите, които не провеждат терапия с NUC ($p>0.05$).

IV. Група NAFLD

Средният BMI в групата е 34.81±8.37 kg/m^2, 89.6% от пациентите са с обезитет, а 3.4% са с наднормено тегло. Обиколката на талията е над 80/90 cm при 45.5%. ЗД тип 2 имат 30.5%, а от тези без ЗД, инсулинова резистентност с HOMA > 2.5 има при 89.5% (среден HOMA index = 4.99 ± 3.79). Терапията при пациентите със ЗД тип 2 е перорална при 62.5%, инсулинолечение – при 18.8%, и 12.5% от пациентите са на комбинирана терапия. Средната стойност на HbA1c = 6.60 ± 1.95%. При пациентите без ЗД средната стойност на Glu0 (глюкоза на гладно) = 5.65 ± 0.82 mmol/l. АХ имат 68%. При 41.2% от пациентите се наблюдава понижен HDL < 1.0/ 1.3 и 34.3% са с повишени триглицериди. Антилипемични медикаменти (статин, фибрат, монаколин К-фитостатин) приемат 45% от пациентите. Пикочната киселина е увеличена при 75.5% и средната й стойност е 363.68 ± 86.31 µmol/l. Фамилна анамнеза за метаболитен синдром има при 33.4% от пациентите и 4.8% са обременени за чернодробна болест.

В групата има десет пациенти, които са anti-HBc позитивни, с негативна HBV-DNA в серума.

На *табл. 15* и *табл. 16* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група NAFLD. Изчислени са средните стойности на Plts = 239.95 ± 70.69 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в ДМКЛ = 15.09 ± 1.76 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 27.00 IU/l (16 - 98), ALT = 41.00 IU/l (13 - 98).

Табл. 15. Лабораторни характеристики на група NAFLD

Лабораторен показател	**(брой пациенти / %)**
повишен билирубин < 2хГРГ	5 / 8.5%
повишена AST < 5хГРГ	5 / 7.5%
повишена ALT < 5хГРГ	24 / 45.3%
тромбоцити < 140 G/L	6 / 3.8%

Табл. 16. Ехографски характеристики на група NAFLD

Ехографски показател	**(брой пациенти / %)**
хепатомегалия	46 / 86.4%
спленомегалия	11 / 16.7%
v. portae > 13 mm	2 / 3.1%
асцит	0 / 0%

При четирима пациенти има категорични клинични, лабораторни, ехографски и ендоскопски данни за цироза – понижени тромбоцити, албумин; дилатирана v. portae, v. lienalis, спленомегалия и асцит; варици или ПХГ. Разпределението според фиброзния стадий е: F0 – 58.6%, F1 – 6.9%, F2 – 6.9%, F3 – 6.9% и F4 – 20.7%. Стадият при всичките пациенти с цироза е Child-Pugh A. Средният MELD е 8.83 ± 1.72. Стеатозата е разделена на три степени: S1 (≤ 33% стеатоза) – 38.1%, S2 (34 – 66% стеатоза) – 28.6% и S3 (≥ 66% стеатоза) при 33.3%.

При 5 пациенти има варици: ВХ ст. I – трима, ВХ ст. II – един, ВХ ст. III – един, при когото е проведено ЕВЛ и приема пропранолол.

При никого няма анамнеза за наркозависимост или употреба на алкохол над 20/30 g/дн.

В *табл. 17* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група NAFLD. В *табл. 18* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група NAFLD. В *табл. 19* са представени средните стойности на комбинирания метод Combi-Elasto в група NAFLD.

Табл. 17. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE в група NAFLD

Група NAFLD					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.30**	**0.87**	**5.10**	**5.56**	**4.22**
Min - Max	0.10 – 1.70	0.35 – 6.25	2.50 – 59.60	3.79 – 62.50	3.29 – 43.60

Табл. 18. Средни стойности със стандартното отклонение за CAP, HRI-diff и HRI-ratio в група NAFLD

Група NAFLD			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**299.18**	**3.34**	**0.93**
SD	59.59	4.10	0.07

Табл. 19. Средни стойности със стандартното отклонение за Combi-Elasto в група NAFLD

Група NAFLD						
Combi-Elasto	Vs (m/s)	pSWE (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LFindex	F index	A index
Mean	**1.38**	**6.00**	**0.63**	**3.00**	**1.35**	**1.06**
SD	0.33	2.87	0.10	0.89	0.85	0.29

Чрез Mann-Whitney test се установи, че няма статистически значима разлика (p>0.05) между стойности (ранговете) за TE, 2D-SWE, pSWE, APRI и FIB-4 между групите, които са anti-HBc позитивни и anti-HBc негативни.

При анализ на стойностите на CAP, HRI-diff и HRI-ratio между отделните три степени на стеатоза (S1, S2, S3) чрез еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA, се установи, че не се достига сигнификантна разлика в стойностите за трите метода според степента на стеатоза (p>0.05), въпреки тенденцията за повишаването им с увеличаване на стеатозата в черния дроб (*Табл. 20*).

Табл. 20. ANOVA анализ за сравняване на стойностите на CAP, HRI-diff и HRI-ratio спрямо степента на стеатоза (S)

ANOVA		
	F	p-value
CAP (dB/m)	1.026	*0.381*
HRI-diff	0.500	*0.623*
HRI-ratio	0.428	*0.664*

V. Група ALD

В тази група 8 от пациентите са позитивни за anti-HBc, като HBV-DNA е негативна в серума и титърът на anti-HBs е между 10-99 IU/ml при четирима, и > 99 IU/ml – при двама.

На *табл. 21* и *табл. 22* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група ALD. Изчислени са средните стойности на Plts = 172 ± 110.21 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в ДМКЛ = 14.92 ± 2.58 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 38.00 IU/l (15 - 166), ALT = 31.00 IU/l (4 - 64).

Табл. 21. Лабораторни характеристики на група ALD

Лабораторен показател	**(брой пациенти / %)**
повишен билирубин < 2хГРГ	11 / 28.9%
повишена AST < 5хГРГ	17 / 45.9%
повишена ALT < 5хГРГ	10 / 27.0%
тромбоцити < 140 G/L	14 / 37.8%

Табл. 22. Ехографски характеристики на група ALD

Ехографски показател	**(брой пациенти / %)**
хепатомегалия	28 / 80%
спленомегалия	18 / 47.4%
v. portae > 13 mm	14 / 36.8%
асцит	8 / 21.6%

По отношения на фиброзния стадий: 25 пациенти (65.7%) са с цироза, а двама от биопсираните мъже са без фиброза – F0. Разпределението по Child-Pugh при пациентите с цироза е: стадий А – 12 (48.0%), стадий В – 6 (24.0%) и стадий С – 7 (28.0%). Средният MELD е 14.68 ± 6.59.

Варици на хранопровода се откриват при 19 пациенти (79.2%), при 8 (42.1%) са установени високостепенни варици и е проведено ЕВЛ. При един пациент са открити ИСВ тип 1, при двама – ИСВ тип 2, и при 3-ма ПХГ. Средната доза пропранолол е 35.71 ± 18.28 mg/дн. Диуретична терапия приемат 13 пациенти (35.1%). Средните дози на фуроземид и спиронолактон са съответно 37.50 ± 12.82 mg/дн и 81.25 ± 35.56 mg/дн.

При 6 пациенти има повишени триглицериди, при пет – повишен LDL, и при пет – ЗД. Всички пациенти употребяват алкохол над 20/30 g/дн, при никого няма анамнеза за наркозависимост.

В *табл. 23* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група ALD. В *табл. 24* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група ALD. В *табл. 25* са представени средните стойности на комбинирания метод Combi-Elasto в група ALD.

Табл. 23. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE в група ALD

Група ALD					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.70**	**2.58**	**16.60**	**12.59**	**7.88**
Min - Max	0.10 – 3.90	0.41 – 14.12	2.80 – 75.00	5.08 – 52.30	2.70 – 36.20

Табл. 24. Средни стойности със стандартното отклонение за CAP, HRI-diff и HRI-ratio в група ALD

Група ALD			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**228.20**	**-1.78**	**1.05**
SD	84.95	7.44	0.19

Табл. 25. Средни стойности със стандартното отклонение за Combi-Elasto в група ALD

Група ALD						
Combi-Elasto	Vs (m/s)	pSWE (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LFindex	F index	A index
Mean	**2.11**	**14.83**	**0.54**	**3.57**	**2.22**	**1.52**
SD	0.83	11.23	0.10	0.58	1.21	0.41

Чрез Mann-Whitney test се установи, че няма статистически значима разлика ($p>0.05$) между стойности (ранговете) за TE, 2D-SWE, pSWE, APRI и FIB-4 между групите, които са anti-HBc позитивни и anti-HBc негативни.

VI. Група AILD

Пациентите, включени в тази група са: 7 с AIH (автоимунен хепатит), 3 с PBC (първичен билиарен холангит) и пациенти с Overlap синдром – 8 с AIH/PBC и 1 с AIH/PSC (първичен склерозиращ холангит). Поради малкия брой в отделните подгрупи, групата ще се разгледа общо.

Всички пациенти са HBsAg и anti-HCV негативни. Двама от пациентите в групата AIH/PBC са anti-HBc позитивни с негативна HBV-DNA в серума и са с позитивни anti-HBs.

На *табл. 26* и *табл. 27* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група AILD. Изчислени са средните стойности на Plts = 189.61 ± 87.40 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в ДМКЛ = 14.29 ± 1.91 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 40.00 IU/l (23 - 101), ALT = 35.00 IU/l (19 - 165).

Табл. 26. Лабораторни характеристики на група AILD

Лабораторен показател	**(брой пациенти / %)**
повишен билирубин < 2хГРГ	7 / 38.9%
повишена AST < 5хГРГ	9 / 50.0%
повишена ALT < 5хГРГ	8 / 44.4%
тромбоцити < 140 G/L	5 / 27.8%

Табл. 27. Ехографски характеристики на група AILD

Ехографски показател	**(брой пациенти / %)**
хепатомегалия	13 / 68.7%
спленомегалия	10 / 52.6%
v. portae > 13 mm	4 / 21.1%
асцит	2 / 10.5%

Според стадия на фиброза пациентите са разпределени, както следва: 68.7% са с цироза, 6.3% - F1 и 25% - F0. Разпределението според Child-Pugh при пациентите с цироза е: стадий А – 80%, стадий В – 10% и стадий С – 10%. Средният MELD е 9.8 ± 4.1.

При 10 пациенти се откриват варици на хранопровода, като при половината те са високостепенни. ЕВЛ е проведено при двама. Двама имат и ПХГ. Средната доза пропранолол е 28.57 ± 10.69 mg/дн. Диуретична терапия приема един пациент - фуроземид 40 mg/дн и спиронолактон 100 mg/дн.

Към момента на неинвазивната оценка 73.3% от пациентите провеждат терапия: кортикостероид (КС) + азатиоприн (АЗА) при AIH, урзодезоксихолева киселина (УДХК) при PBC, КС + АЗА + УДХК при overlap AIH/PBC, пациентът с overlap AIH/PSC е изследван преди стартирането на КС и е на терапия само с УДХК.

При 6 пациенти е повишен LDL, а при един има хипертриглицеридемия, един пациент е с ЗД тип 2. При никого няма анамнеза за наркозависимост или употреба на алкохол над 20/30 g/дн.

В *табл. 28* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на фиброзата в група AILD. В *табл. 29* са представени средните стойности от неинвазивните методи за оценка на стеатозата в група AILD.

Табл. 28. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и pSWE в група AILD

Група AILD					
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Median	**0.60**	**1.73**	**7.45**	**9.77**	**5.33**
Min – Max	0.20 – 1.80	0.54 – 9.29	3.00 – 47.80	2.70 – 20.24	3.27 – 8.36

Табл. 29. Средни стойности със стандартното отклонение за CAP, HRI-diff и HRI-ratio в група AILD

Група AILD			
	CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Mean	**226.33**	**2.42**	**0.96**
SD	57.20	7.28	0.13

Чрез Mann-Whitney test се установи, че няма статистически значима разлика ($p>0.05$) между стойности (ранговете) за TE, 2D-SWE, APRI и FIB-4 между групите, които са anti-HBc позитивни или anti-HBc негативни. Няма изследвани пациенти с pSWE в тази група, които да са anti-HBc позитивни.

VII. Група HF

Всички пациенти в тази група са HBsAg и anti-HCV негативни.

На *табл. 30* и *табл. 31* са представени лабораторните и ехографските характеристики на група HF. От абдоминална ехография пациентите са с дилатирана v. cava inferior и дилатирани чернодробни вени, проследяващи се до периферията на органа. Изчислени са средните стойности на Plts = 235.32 ± 78.01 G/l и на предно-задния размер на черния дроб в ДМКЛ = 14.07 ± 1.66 cm. Аминотрансферазите в групата са със следните медиани: AST = 27.00 IU/l (11 - 92), ALT = 27.00 IU/l (5 - 158).

Табл. 30. Лабораторни характеристики на група HF

Лабораторен показател	(брой пациенти / %)
повишен билирубин < 2хГРГ	7 / 35.0%
повишена AST < 5хГРГ	5 / 20.0%
повишена ALT < 5хГРГ	5 / 20.0%
тромбоцити < 140 G/L	1 / 4.0%

Табл. 31. Ехографски характеристики на група HF

Ехографски показател	(брой пациенти / %)
хепатомегалия	23 / 92.0%
v. portae > 13 mm	2 / 8.0%
асцит	4 / 16.0%

Всички пациенти са със сърдечна недостатъчност, която е класифицирана по NYHA (New York Heart Association): 8 пациенти (32.0%) – NYHA клас II, 14 пациенти (56.0%) – NYHA клас III, и трима пациенти (12.0%) – NYHA клас IV.

При пациентите няма наркозависимост или употреба на алкохол над 20/30 g/дн.

На *табл. 32* са представени средните стойности (медиани, обхват) на неинвазивните методи за фиброза, в групата HF стеатозата е оценена само чрез CAP – средната стойност е 247.31 ± 58.236 dB/m.

Табл. 32. Медиани с обхват за APRI, FIB-4, FibroScan и 2D-SWE в група HF

Група HF				
	APRI Score	FIB-4 Score	FibroScan (kPa)	2D SWE (kPa)
Median	0.34	1.82	14.40	10.40
Min - Max	0.11 – 0.90	0.57 – 6.21	3.90 – 53.30	4.70 – 72.00

VIII. Пациенти, изследвани чрез КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT

Групата в това проучване се състои от: четирима пациенти с HBV, един с HBV/HCV/ALD, един с HBV/ALD; един с ALD; трима с NAFLD, един с overlap AIH/PBC, един със синдром на Gillbert. Седем от пациентите са с цироза и пет – без цироза.

При пациентите с цироза разпределението по Child-Pugh е: пет пациенти – стадий А, и двама пациенти – стадий В. Пет от седемте пациенти с цироза са с варици: ВХ ст. II – 4 пациенти и ВХ ст. III при един пациент. При двама от пациентите е проведено ЕВЛ. Един пациент е с ИСВ тип 1 и трима – с ПХГ. Средният MELD = 13.00 ± 4.97.Средната доза на пропранолола е 42.5 ± 17.08 mg/дн.

При седемте пациенти с цироза има спленомегалия, а при трима има асцит. Пациентите с асцит са на диуретична терапия със средни дози: фуроземид 46.67 ± 30.55 mg/дн и спиронолактон 116.67 ± 76.38 mg/дн.

В *табл. 33* са представени средните стойности на възраст и лабораторни показатели при пациентите без цироза. В *табл. 34* са представени средните стойности на възраст и лабораторни показатели при пациентите с цироза. В *табл. 35* са представени средните стойности на неинвазивните методи за оценка на фиброза (HVAT, HA-HVTT, APRI, FIB-4) при пациентите без цироза. В *табл. 36* са представени средните стойности на неинвазивните методи за оценка на фиброза (HVAT, HA-HVTT, APRI, FIB-4) при пациентите с цироза.

Табл. 33. Средни стойности със стандартното отклонение за възраст, AST, ALT и тромбоцити при пациентите без цироза

Пациенти без цироза				
	age (years)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	PLT (G/l)
Mean	**50.80**	**29.80**	**33.00**	**212.86**
SD	18.59	10.18	12.75	47.53

Табл. 34. Средни стойности със стандартното отклонение за възраст, AST, ALT и тромбоцити при пациентите с цироза

Пациенти с цироза				
	age (years)	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	PLT (G/l)
Mean	**54.00**	**29.86**	**18.43**	**113.47**
SD	11.23	5.27	7.04	64.39

Табл. 35. Средни стойности със стандартното отклонение за HVAT, HA-HVTT, APRI и FIB-4 при пациентите без цироза

	HVAT (sec.)	HA-HVTT (sec)	APRI Score	FIB-4 Score
Mean	**30.02**	**11.92**	**0.34**	**1.28**
SD	4.16	0.73	0.09	0.62

Табл. 36. Средни стойности със стандартното отклонение за HVAT, HA-HVTT, APRI и FIB-4 при пациентите с цироза

	HVAT (sec.)	HA-HVTT (sec)	APRI Score	FIB-4 Score
Mean	**19.00**	**5.14**	**0.81**	**3.64**
SD	3.06	1.77	0.39	2.38

Чрез Independent Samples t-test се откриха сигнификантни разлики в стойностите на HVAT, HA-HVTT, ALT, Plts, APRI и FIB-4 между пациентите без и с цироза (*Табл. 37*)

Табл. 37. Independent Samples t-test сравнение между пациентите без и с цироза

	Fibrosis	Mean ± SD	p-value
HVAT (sec)	F<4	30.02 ± 4.16	<0.0001
	F4	19.00 ± 3.06	
HA-HVTT (sec)	F<4	11.92 ± 0.73	<0.0001
	F4	5.14 ± 1.77	
ALAT (IU/l)	F<4	33.00 ± 12.75	0.029
	F4	18.43 ± 7.04	
PLTS (G/l)	F<4	212.86 ± 47.53	0.015
	F4	113.47 ± 64.39	
APRI SCORE	F<4	0.34 ± 0.09	0.025
	F4	0.81 ± 0.39	
FIB-4 SCORE	F<4	1.28 ± 0.62	0.040
	F4	3.64 ± 2.38	

Фактори, влияещи върху точността на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

В тази глава са разгледани факторите, от които зависят резултатите от изследванията чрез неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата. Следва да се отбележи, че използваните в дисертацията статистически методи за анализ при неинвазивните методи за оценка на фиброзата са непараметрични, а тези за оценка на стеатозата – параметрични. Това е така, тъй като стойностите на променливите в първия случай имат анормално разпределение ($p<0.05$), а на тези за оценка на стеатозата – нормално ($p>0.05$). Разпределението на променливите е определено чрез Kolmogorov-Smirnov тест.

I. Основни фактори, от който зависи точността на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

1. Основен фактор, от който зависи точността на неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Използвайки Spearman's rho – корелация, се доказа, че стойностите на еластографските изследвания и двата серумни маркера (APRI, FIB-4) зависят от степента на фиброза, като корелацията за еластографиите е силна (≥0.7), а за серумните биомаркери – умерена. Корелациите са положителни, т.е. с повишаване на фиброзата се повишават и техните стойности. *Табл. 38* показва, че еластографиите са с по-висок корелационен коефициент от серумните маркери. След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи се формират от фиброзата в: 40% за APRI, 48% за FIB-4, 63% за TE, 76% за 2D-SWE и 66% за pSWE.

Табл. 38. Корелация между степента на фиброза и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Fibrosis METAVIR	Corr. Coefficient	**.631****	**.690****	**.791****	**.872****	**.814****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	**.000**	**.000**	**.000**	**.000**

2. **Основен фактор, от който зависи точността на неинвазивните методи за оценка на стеатозата**

Използвайки Pearson корелацията, се установи силно позитивна корелация между CAP и стеатозата; умерено позитивна – между HRI-diff и стеатозата, и умерено негативна – между HRI-ratio и стеатозата, т.е. с повишаване на стеатозата CAP и HRI-diff се увеличават, а HRI-ratio – намалява (*Табл. 39*). След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи се формират от стеатозата в: 51% за CAP, 45% за HRI-diff и 44% за HRI-ratio.

Табл. 39. Корелация между стеатозата и неинвазивните методи за оценка на ултразвуковата атенюация

Correlations				
Pearson Correlation		CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Steatosis (S %)	Pearson Correlation	**.711****	**.672****	**-.662****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	**.000**	**.000**

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

II. Допълнителни фактори с потенциално влияние върху точността на неинвазивните методи за оценка на фиброзата

1. **Възраст**

Използвайки Spearman' rho – корелация, се доказа, че два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и двата серумни маркера (APRI, FIB-4) зависят и от възрастта, като корелацията е положителна, т.е. с повишаване на възрастта се повишават и техните стойности. FIB-4 е с най-висок корелационен коефициент, но скорът съдържа възрастта като променлива (*Табл. 40*). pSWE не корелира с възрастта. Корелациите за еластографиите с възрастта са слаби. След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че неинвазивните методи зависят от възрастта в: 2% за APRI, 33% за FIB-4, 14% за TE и 22% за 2D-SWE.

Табл. 40 Корелация между възрастта и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	2D SWE (kPa)	pSWE (kPa)
Age (years)	Corr. Coefficient	**.138****	**.571****	**.379****	**.469****	.174
	Sig. (2-tailed)	**.013**	**.000**	**.000**	**.000**	.126
	N	319	319	264	284	79

2. Пол

Чрез теста на Mann-Whitney не се откри сигнификантна разлика в стойностите при мъже и жени за всички използвани неинвазивни методи за оценка на фиброзата ($p>0.05$).

3. Хистологична активност по METAVIR (A)

Използвайки Spearman’s rho – корелацията, се доказа, че два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и двата серумни маркера (APRI, FIB-4) зависят и от активността на хроничното чернодробно заболяване, като корелацията е положителна, т.е. с повишаване на активността се повишават и техните стойности. Корелациите са слаби (*Табл. 41*). pSWE не достига сигнификантност при корелацията с активността. След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи се формират от активността в: 9% за APRI, 13% за FIB-4, 20% за TE и 21% за 2D-SWE.

Табл 41. Корелация между активността и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations							
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	pSWE (kPa)	2D SWE (kPa)
Activity METAVIR	Corr. Coefficient	**.307****	**.365****	**.450****	.357	**.456****
	Sig. (2-tailed)	**.002**	**.000**	**.000**	.112	**.000**
	N	102	102	86	21	87

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

4. Аминотрансферази (AST, ALT)

Използвайки Spearman's rho – корелация, се доказа, че стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата зависят и от стойностите на аминотрансферазите – всички зависят от AST, а APRI и pSWE – от ALT. Корелациите са положителни, т.е. с повишаване на аминотрансферазите се повишават и стойностите на неинвазивните методи. Корелациите на еластографиите с аминотрансферазите са слаби (*Табл. 42*). След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи се влияят от AST, както следва: 62% за APRI, 19% за FIB-4, 19% за TE, 21% за pSWE и 16% за 2D-SWE, а от ALT в 23% за APRI и 6% за pSWE.

Табл. 42. Корелации между аминотрансферазите и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	pSWE (kPa)	2D-SWE (kPa)
AST	Corr. Coefficient	**.785****	**.435****	**.441****	**.462****	**.403****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	**.000**	**.000**	**.000**	**.000**
	N	311	311	220	73	240
ALT	Corr. Coefficient	**.428****	-.012	.111	**.243***	.059
	Sig. (2-tailed)	**.000**	.834	.101	**.039**	.362
	N	311	311	220	73	240

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

5. Стеатоза (S score - SAF)

Използвайки Spearman's rho – корелация, се доказа, че стойностите на еластографските изследвания и APRI се влияят от стеатозата, като корелацията е положителна, т.е. с повишаване на стеатозата се повишават и техните стойности. pSWE има умерена корелация със стеатозата, а TE и 2D-SWE – слаби (*Табл. 43*). FIB-4 не корелира със стеатозата. След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи зависят от стеатозата в: 31% за APRI, 26% за TE, 44% за pSWE и 19% за 2D-SWE.

Табл. 43 Корелация между стеатозата и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	pSWE (kPa)	2D-SWE (kPa)
S score (%)	Corr. Coefficient	**.561****	.023	**.505****	**.665****	**.432****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	.895	**.000**	**.002**	**.002**
	N	36	36	51	19	50

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

6. Чернодробна конгестия

За оценка на чернодробната конгестия като допълнителен фактор, който може да влияе на точността на неинвазивните методи, са използвани ехографски маркери – дилатация на v. cava inferior (VCI), дилатация на чернодробните вени (HV) и проследяването им до периферията на черния дроб. Използвайки Spearman's rho – корелация, се доказа, че два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и FIB-4 зависят и от чернодробната конгестия, като корелацията е положителна, т.е. при чернодробна конгестия се повишават стойностите на тези методи. На *табл 44.* е показана корелацията между чернодробната конгестия и неинвазивните методи за оценка на фиброзата. Корелацията на TE и 2D-SWE с чернодробната конгестия е слаба (*Табл. 44*). Корелация за pSWE не може да се изчисли, тъй като няма изследвани пациенти с чернодробна конгестия, а APRI не зависи от нея ($p=0.462$). След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на неинвазивните методи зависят от чернодробната конгестия в: 5.4% за FIB-4, 13.5% за TE и 18.9% за 2D-SWE.

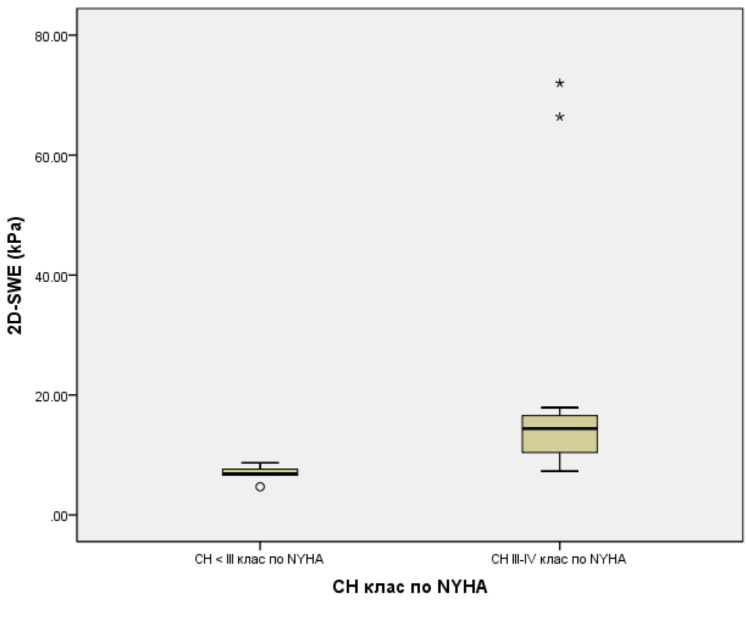
Табл. 44. Корелация между чернодробна конгестия (дилатирането на VCI и чернодробните вени) и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	2D-SWE (kPa)	pSWE (kPa)
VCI, HV (cm)	Corr. Coefficient	-0.074	**.232***	**.368****	**.435****	.
	Sig. (2-tailed)	.462	**.020**	**.000**	**.000**	.
	N	100	100	106	121	26

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Чрез Mann-Whitney тест се установи, че стойностите на 2D-SWE имат статистически значима разлика между пациентите със СН III-IV клас по NYHA и тези с СН под III клас по NYHA – U=3.000, p<0.0001, r=0.75. Медианата на 2D-SWE СН III-IV клас по NYHA е статистически по-висока от тази при СН под III клас по NYHA (14.40 kPa vs. 6.87 kPa – *фиг. 16*).



Фиг. 16. Стойности на 2D-SWE при пациентите със СН III-IV клас по NYHA и тези под III клас по NYHA

7. Прием на алкохол и наркотици

Използвайки Spearman's rho, се установи, че корелациите между стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и приема на алкохол са положителни, но много слаби или слаби за всички методи (*Табл. 45*). След изчисляване на дисперсиите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че неинвазивните методи зависят от приема на алкохол в: 4.2% за APRI, 3.2% за FIB-4, 3.2% за TE, 9.1% за pSWE и 6.5% за 2D-SWE. Няма корелации между стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и приема на наркотици (p>0.05).

Табл. 45. Корелации между приема на алкохол и неинвазивните методи за оценка на фиброзата

Correlations						
Spearman's rho		APRI	FIB-4	TE (kPa)	2D-SWE (kPa)	pSWE (kPa)
alcohol intake	Corrл Coefficient	**.207****	**.180****	**.179***	**.255****	**.302****
	Sig. (2-tailed)	**.001**	**.004**	**.013**	**.000**	**.005**
	N	250	250	193	201	83

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

III. Допълнителни фактори, от които зависи точността на неинвазивните методи за оценка на стеатозата

Изследвани бяха и други фактори освен стеатозата, които водят до ултразвукова атенюация. Такива са разстоянието кожа-чернодробна капсула (cm) и обиколка на талията (cm).

1. Разстояние кожа-чернодробна капсула (SCD)

Използвайки Pearson корелация, се доказа, че атенюацията на ултразвука, измерена с CAP (dB/m), зависи освен от степента на стеатозата, и от подкожната мастна тъкан. Последната е измерена чрез разстоянието кожа-чернодробна капсула интеркостално. Корелацията е силна и положителна, т.е. с повишаване на SCD се повишават и стойността на CAP (*Табл. 46*). Двата HRI не достигат сигнификантност за корелация с SCD, но се наблюдава тенденция за зависимост (p=0.065, p=0.091). След изчисляване на дисперсията на CAP чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че стойностите на метода зависят от SCD в 52%.

Табл. 46. Корелация между разстоянието кожа-чернодробна капсула и неинвазивните методи за оценка на стеатозата

Correlations				
		CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Skin-Capsule distance (cm)	**Pearson Correlation**	**.723****	.311	-.286
	Sig. (2-tailed)	**.000**	.065	.091
	N	67	36	36
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).				

2. Обиколка на талията (WC)

Използвайки Pearson корелацията, се доказа, че методите за измерване на ултразвуковата атенюация зависят и от обиколката на талията (cm). Корелацията е силна и положителна за CAP, умерена и положителна за HRI-diff, умерена и отрицателна – за HRI-ratio, т.е. при повишаване на WC се повишават CAP и HRI-diff, а HRI-ratio намалява (*Табл.* 47). След изчисляване на дисперсиите на методите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че методът зависи от WC в 72% за CAP, и в 46% за HRI-diff и HRI-ratio.

Табл. 47. Корелация между обиколка на талията и неинвазивните методи за оценка на стеатозата

Correlations				
		CAP (dB/m)	HRI-diff	HRI-ratio
Waist Circumference (cm)	**Pearson Correlation**	**.846****	**.683****	**-.683****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	**.000**	**.000**
	N	54	28	28
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).				

Изследваха се и факторите възраст, пол, стадий на фиброза и активност на заболяването, за да се определи дали дисперсиите на неинвазивните методи за стеатоза зависят от тях. За нито един от факторите не се установи корелация с CAP, HRI-diff или HRI-ratio (p>0.05).

IV. Фактори, от които зависи точността на показателите в Combi-Elasto

Kolmogorov-Smirnov тест показа, че всички показатели в Combi-Elasto (Vs, pSWE, LFI, F index, ATT, A index) са с нормално разпределение (p>0.05). Използвайки Pearson корелацията, се доказа, че стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата (Vs, pSWE, LFI, F index) корелират със стадия на фиброза и с AST. Корелациите са положителни, т.е. при повишаване на фиброзния стадий и AST, се повишават и техните стойности. Корелациите между неинвазивните методи за оценка на ЧП в Combi-Elasto и хистологичния стадий на фиброзата са силни, а между методите и AST - умерени (*Табл. 48*). След изчисляване на дисперсиите на методите чрез r^2, където r е корелационният коефициент, се установи, че методът зависи от:

- фиброзата в: 62% за Vs, 54% за pSWE, 58% за LFI и 59% за F index
- AST в: 39% за Vs, 34% за pSWE, 28% за LFI и 46% за F index

Зависимостта на показателите за неинвазивна оценка на фиброзата в Combi-Elasto от AST е ограничение на метода, като корелацията между F index и AST е умерена към силна (r=0.678).

От възрастта зависи само LFI – корелацията е положителна и слаба, като 19% от дисперсията на показателя зависи от възрастта на пациента. Проведе се корелационен анализ между неинвазивните тестове за оценка на фиброзата и хистологичната активност (METAVIR A), ALT, пола, стеатозата, приема на алкохол – не се установиха корелации (p>0.05).

Табл. 48 Корелация между фиброзата, възрастта, AST и неинвазивните методи за оценка на фиброзата при Combi-Elasto

Correlations					
		Vs	pSWE	LFI	F index
Fibrosis METAVIR	Pearson Correlation	**.788****	**.733****	**.763****	**.766****
	Sig. (2-tailed)	**.000**	**.000**	**.000**	**.000**
	N	22	22	21	21
age (years)	Pearson Correlation	.110	.085	**.439***	.244
	Sig. (2-tailed)	.600	.686	**.036**	.263
	N	25	25	23	23
AST (IU/l)	Pearson Correlation	**.623****	**.581****	**.533***	**.678****
	Sig. (2-tailed)	**.003**	**.006**	**.019**	**.001**
	N	21	21	19	19

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Не се установява корелация за АТТ със стеатозата, а A index зависи само от фиброзата ($r=0.786$, $p<0.0001$), анализът не установи корелация с хистологичната активност (METAVIR A) или аминотрансферазите ($p>0.05$). Липсата на корелация между A index и активността в изследваните от нас пациенти не потвърждава предназначението на този индекс.

V. Фактори, от които зависят стойностите на показателите HVAT и HA-HVTT

Доказа се силна отрицателна корелация между двата показателя и фиброзния стадий, т.е. колкото по-напреднала е фиброзата, толкова по-ниски са стойностите на показателите. Корелационният коефициент между фиброзата и HVAT е $r=-0.667$, $p=0.035$, а между фиброзата и HA-HVTT – $r=-0.771$, $p=0.009$. Не са установени корелации между двата показателя и пол, възраст, AST или ALT ($p>0.05$).

Определяне на праговите стойности (cut-offs) за неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

I. Група Control

Определяне на cut-offs за изключване на фиброза (F0)

В този AUROC анализ са включени всичките изследвани пациенти и контроли, за да се определят праговите стойности за F0. На *табл. 49* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва наличието на фиброза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 49. Cut-offs стойности за изключване на фиброза (F0), определени чрез неинвазивните методи

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤5.45	0.902	<0.0001	91.8	78.3	56.96	96.85	81.55
pSWE (kPa)	≤4.81	0.903	<0.0001	95.0	79.1	67.86	97.14	84.13
2D-SWE* (kPa)	≤5.51	0.936	<0.0001	91.7	82.6	59.46	97.26	**84.55**
APRI	≤0.35	0.797	<0.0001	79.4	70.4	30.68	95.39	71.67
FIB-4	≤0.87	0.798	<0.0001	55.9	84.5	37.25	92.06	80.42

**Методът с най-висока точност (Acc)*

II. Група HCV

1. Определяне на cut-offs за чернодробна цироза (F4)

На *табл. 50* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 50. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HCV

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≥11.05	0.980	<0.0001	83.9	97.2	96.30	87.50	91.04
pSWE (kPa)	≥9.01	0.885	0.004	75.0	75.0	81.82	66.67	75.00
2D-SWE* (kPa)	≥10.09	0.980	<0.0001	90.9	94.9	93.75	92.50	**93.06**
APRI	≥1.45	0.839	<0.0001	43.59	97.62	94.44	65.08	71.60
FIB-4	≥1.87	0.847	<0.0001	71.8	73.8	71.79	73.81	72.84

**Методът с най-висока точност (Acc)*

Чрез AUROC анализ се установи, че никой от неинвазивните методи за оценка на фиброзата при HCV не може да определи поотделно фиброзните стадии от F1-F3. При всички тях AUROC < 0.500 и няма статистическа значимост на AUROC анализа (p>0.05) .

2. **Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)**

На *табл. 51* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 51. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HCV

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≤9.85	0.980	<0.0001	91.7	93.5	94.29	90.63	92.54
pSWE (kPa)	≤7.91	0.885	0.004	75.0	83.3	75.00	83.33	80.00
2D-SWE* (kPa)	≤9.25	0.980	<0.0001	92.3	97.0	97.30	91.43	**94.44**
APRI	≤0.95	0.839	<0.0001	72.8	41.0	62.90	84.21	67.90
FIB-4	≤1.81	0.847	<0.0001	73.8	74.4	75.61	72.50	74.07

**Методът с най-висока точност (Acc)*

3. Определяне на cut-offs за сигнификантна фиброза (F≥2)

На *табл. 52* са представени определените cut-offs стойности за сигнификантна фиброза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 52. Cut-offs стойности за сигнификантна фиброза (F≥2), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HCV

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≥6.60	0.883	0.001	75.0	85.7	97.83	28.58	76.12
pSWE (kPa)	≥6.03	0.922	0.023	76.5	100.0	100.0	42.86	80.00
2D-SWE* (kPa)	≥6.20	0.941	<0.0001	81.3	100.0	100.0	40.00	**83.33**
APRI	≥0.55	0.733	0.023	56.9	88.9	97.62	20.51	60.49
FIB-4	≥1.22	0.771	0.008	70.8	77.8	96.23	25.00	71.60

**Методът с най-висока точност (Acc)*

4. Определяне на cut-offs за изключване на сигнификантна фиброза (F<2)

На *табл. 53* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва сигнификантна фиброза. Представени са техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография и за двата серумни биомаркера.

Табл. 53. Cut-offs стойности за изключване на сигнификантна фиброза (F<2), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HCV

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤5.60	0.883	0.001	71.4	81.7	31.26	96.08	80.60
pSWE (kPa)	≤4.68	0.922	0.023	66.7	88.2	50.00	93.75	85.00
2D-SWE* (kPa)	≤5.45	0.941	<0.0001	75.0	89.1	46.15	96.61	**87.50**
APRI	≤0.35	0.733	0.023	44.4	70.8	16.00	91.07	67.90
FIB-4	≤1.03	0.771	0.008	66.7	79.2	28.57	95.00	77.78

**Методът с най-висока точност (Acc)*

III. Група HBV

1. Определяне на cut-offs за чернодробна цироза (F4)

На *табл. 54* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 54. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HBV

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≥9.10	0.793	<0.0001	59.1	87.18	72.22	79.07	77.05
pSWE (kPa)	≥10.50	0.850	0.048	50.0	90.0	66.67	81.82	78.57
2D-SWE* (kPa)	≥10.29	0.903	<0.0001	64.0	97.3	94.12	80.00	**83.87**
APRI	≥0.65	0.820	<0.0001	51.6	87.0	72.73	72.73	72.73
FIB-4	≥2.14	0.885	<0.0001	61.3	93.5	86.36	78.18	80.52

**Методът с най-висока точност (Acc)*

Чрез AUROC анализ се установи, че никой от неинвазивните методи за оценка на фиброзата при HBV не може да определи поотделно фиброзните стадии от F1-F3. При всички тях AUROC <0.500 и няма статистическа значимост (p >0.05).

2. Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)

На *табл. 55* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 55. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HBV

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≤7.85	0.793	<0.0001	79.4	72.7	83.78	66.67	77.05
pSWE (kPa)	≤6.72	0.850	0.048	80.0	75.0	88.89	60.00	78.57
2D-SWE* (kPa)	≤9.14	0.903	<0.0001	86.5	76.1	84.21	79.17	**82.26**
APRI	≤0.45	0.820	<0.0001	73.9	74.2	80.95	65.71	74.03
FIB-4	≤1.69	0.885	<0.0001	80.4	80.6	86.05	73.53	80.52

**Методът с най-висока точност (Acc)*

3. Определяне на cut-offs за сигнификантна фиброза (F≥2)

На *табл. 56* са представени определените cut-offs стойности за сигнификантна фиброза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за FIB-4.

Табл. 56. Cut-offs стойности за сигнификантна фиброза (F≥2), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HBV

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≥6.20	0.713	0.043	63.5	66.7	91.67	24.00	63.93
2D-SWE* (kPa)	≥7.09	0.758	0.019	66.7	75.0	94.74	25.00	**67.74**
FIB-4	≥1.22	0.760	0.004	66.2	75.0	93.48	29.03	67.53

**Методът с най-висока точност (Acc)*

4. Определяне на cut-offs за изключване на сигнификантна фиброза (F<2)

На *табл. 57* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва сигнификантна фиброза. Представени са техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за FIB-4.

Табл. 57. Cut-offs стойности за изключване на сигнификантна фиброза (F<2), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с HBV

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤5.85	0.713	0.043	66.7	71.2	28.57	92.50	70.49
2D-SWE* (kPa)	≤5.94	0.758	0.019	62.5	81.5	33.33	93.62	**79.03**
FIB-4	≤0.93	0.760	0.004	66.7	78.5	36.36	92.73	76.62

**Методът с най-висока точност (Acc)*

ElastPQ в група HBV не може да установи сигнификантна фиброза (p=0.312), което се дължи на малкия брой изследвани с метода пациенти с F<2 - трима. APRI при изследваните от нас пациенти с HBV не е в състояние да установи или изключи сигнификантна фиброза (p=0.100).

IV. Група NAFLD

1. Определяне на cut-offs за чернодробна цироза (F4)

На *табл. 58* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 58. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≥9.20	0.900	0.013	50.0	90.0	50.0	90.0	83.33
2D-SWE* (kPa)	≥9.64	1.000	0.001	80.0	100.0	100.0	95.00	**95.83**
APRI	≥0.95	0.891	0.004	33.3	95.7	66.67	84.62	82.76
FIB-4	≥1.45	0.964	0.001	83.3	91.3	71.43	95.45	89.66

**Методът с най-висока точност (Acc)*

Чрез AUROC анализ се установи, че никой от неинвазивните методи за оценка на фиброзата при NAFLD не може да определи поотделно фиброзните стадии от F1-F3. При всички тях AUROC <0.500 и няма статистическа значимост (p >0.05).

2. Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)

На *табл. 59* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 59. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≤8.35	0.900	0.013	90.0	75.0	94.74	60.0	87.50
2D-SWE* (kPa)	≤7.90	1.000	0.001	100.0	100.0	100.0	100.0	**100.0**
APRI	≤0.45	0.891	0.004	87.0	83.3	95.24	62.50	86.21
FIB-4	≤1.23	0.964	0.001	87.0	100.0	100	66.67	89.66

**Методът с най-висока точност (Acc)*

ElastPQ в изследваните от нас пациенти в група NAFLD не може да установи цироза (p=0.312), което се дължи на малкия брой изследвани с метода пациенти с F4 – двама.

3. Определяне на cut-offs за сигнификантна фиброза (F≥2)

На *табл. 60* са представени определените cut-offs стойности за сигнификантна фиброза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за 2D-SWE и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 60. Cut-offs стойности за сигнификантна фиброза (F≥2), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
2D-SWE* (kPa)	≥6.50	0.852	0.006	75.0	100.0	100.0	88.89	**91.67**
APRI	≥0.35	0.747	0.031	60.0	73.7	54.55	77.78	68.97
FIB-4	≥0.95	0.868	0.001	90.0	73.7	64.29	93.33	79.31

**Методът с най-висока точност (Acc)*

4. **Определяне на cut-offs за изключване на сигнификантна фиброза (F<2)**

На *табл. 61* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва сигнификантна фиброза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за 2D-SWE и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 61. Cut-offs стойности за изключване на сигнификантна фиброза (F<2, определени) чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
2D-SWE* (kPa)	≤5.26	0.852	0.006	75.0	87.5	92.31	63.64	**79.17**
APRI	≤0.25	0.747	0.031	31.6	90.0	85.71	40.91	51.72
FIB-4	≤0.93	0.868	0.001	68.4	90.0	92.86	60.00	75.86

**Методът с най-висока точност (Acc)*

ElastPQ в изследваната от нас група пациенти с NAFLD не може да установи сигнификантна фиброза (p=0.053), което се дължи на липсата на изследвани пациенти с F2-3. FibroScan не достига сигнификантност за дефиниране на F≥2 в група NAFLD (p=0.092).

5. **Определяне на cut-offs за наличие на стеатоза (S≥5%)**

На *табл. 62* са представени определените cut-offs стойности за стеатоза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за неинвазивните методи за оценка на стеатозата (CAP, HRI-diff, HRI-ratio). В анализа на тези методи са включени пациенти с NAFLD и здрави контроли – група Control.

Табл. 62. Cut-offs стойности за стеатоза (S≥5%), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
CAP*(dB/m)	≥240.5	0.928	<0.0001	79.6	89.3	92.86	71.43	**83.12**
HRI-diff	≥1.12	0.913	<0.0001	71.4	92.9	95.24	61.90	78.57
HRI-ratio	≤0.98	0.921	<0.0001	75.0	92.9	95.45	65.00	80.95

**Методът с най-висока точност (Acc)*

6. Определяне на cut-offs за изключване на стеатоза (S<5%)

На *табл. 63* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва стеатоза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за неинвазивните методи за оценка на стеатозата (CAP, HRI-diff, HRI-ratio).

Табл. 63. Cut-offs стойности за изключване на стеатоза (S<5%), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с NAFLD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
CAP*(dB/m)	≤213.5	0.928	<0.0001	75.0	93.9	87.50	86.79	**87.01**
HRI-diff	≤-1.11	0.913	<0.0001	78.6	85.7	73.33	88.89	83.33
HRI-ratio	≥1.01	0.921	<0.0001	85.7	85.7	75.00	92.31	85.71

**Методът с най-висока точност (Acc)*

V. Група ALD

Тази група се състои само от пациенти с разпределение по фиброзен стадий F0 или F4, поради което не може да си изчислят cut-off стойности за сигнификантна фиброза.

1. Определяне на cut-offs за чернодробна цироза (F4)

На *табл. 64* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 64. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с ALD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≥12.55	1.000	0.032	90.0	100.0	100.0	66.67	91.67
pSWE (kPa)	≥12.90	1.000	0.003	83.3	100.0	100.0	87.50	92.31
2D-SWE* (kPa)	≥10.20	1.000	0.024	94.1	100.0	100.0	66.67	**94.74**
APRI	≥0.60	0.980	0.026	80.0	100.0	100.0	28.57	81.48
FIB-4	≥2.52	0.950	0.037	76.0	100.0	100.0	25.00	77.78

**Методът с най-висока точност (Acc)*

2. **Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)**

На *табл. 65* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE) и за двата серумни биомаркера (APRI, FIB-4).

Табл. 65. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с ALD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE* (kPa)	≤7.50	1.000	0.032	100.0	100.0	100.0	100.0	**100.0**
pSWE* (kPa)	≤8.69	1.000	0.003	100.0	100.0	100.0	100.0	**100.0**
2D-SWE* (kPa)	≤7.51	1.000	0.024	100.0	100.0	100.0	100.0	**100.0**
APRI	≤0.30	0.980	0.026	100.0	96.0	66.67	100.0	96.30
FIB-4	≤1.36	0.950	0.037	100.0	88.0	40.00	100.0	88.89

**Методът с най-висока точност (Acc)*

VI. Група AILD

В тази група няма пациенти с фиброзен стадий F2 и F3, поради което не може да се изчислят cut-off стойности за сигнификантна фиброза.

1. **Определяне на cut-offs за наличие на чернодробна цироза (F4)**

На *табл. 66* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за FIB-4.

Табл. 66. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с AILD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≥9.75	1.000	0.003	66.7	100.0	100.0	62.5	78.57
2D-SWE* (kPa)	≥10.29	1.000	0.002	80.0	100.0	100.0	71.43	**86.67**
FIB-4	≥2.08	0.864	0.037	63.6	100.0	100.0	50.00	73.33

**Методът с най-висока точност (Acc)*

2. Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)

На *табл. 67* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за два от видовете еластографии (TE, 2D-SWE) и за FIB-4.

Табл. 67. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез неинвазивните методи при пациенти с AILD

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤7.95	1.000	0.003	100.0	77.8	71.43	100.0	85.71
2D-SWE* (kPa)	≤9.35	1.000	0.002	100.0	90.0	83.33	100.0	**93.33**
FIB-4	≤1.88	0.864	0.037	100.0	72.7	57.14	100.0	80.00

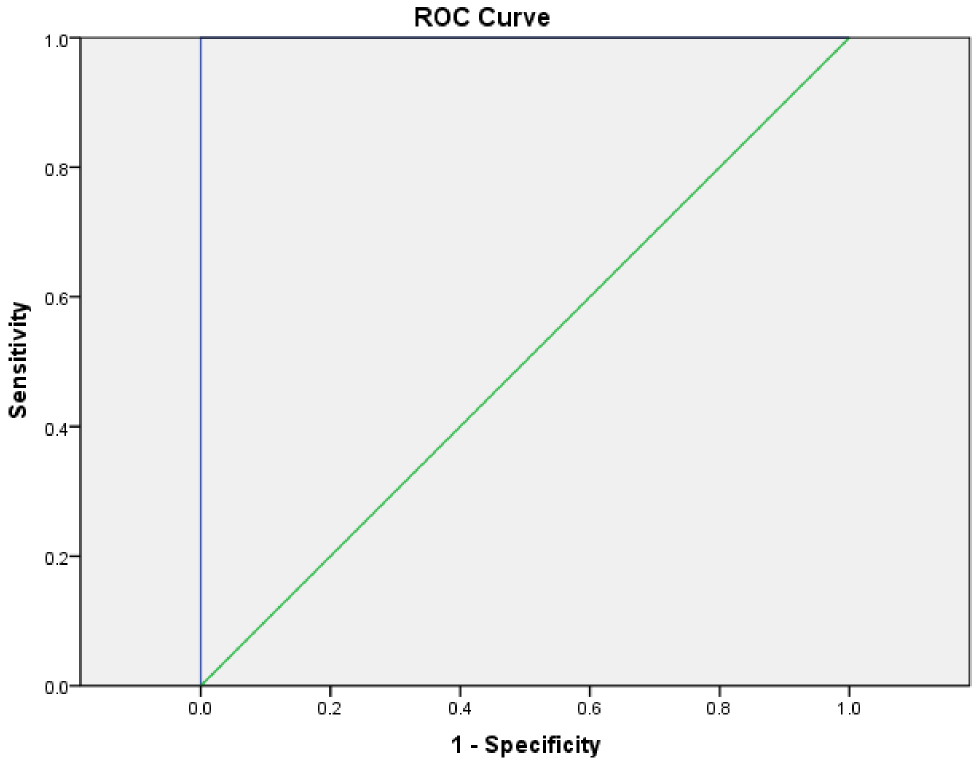
**Методът с най-висока точност (Acc)*

ElastPQ в изследваната група AILD е проведена само при един пациент с цироза. APRI при изследваните от нас пациенти с AILD не е във състояние да установи или изключи цироза (p=0.078).

VII. Проучване на КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT

Определяне на cut-offs за наличие на цироза (F4)

Чрез AUROC анализа се постига статистическа значимост за дефиниране на cut-off стойностите за наличие на цироза. При HVAT ≤ 24.5 сек. и HA-HVTT ≤ 9.5 сек. F4 се диагностицира с 100% чувствителност, специфичност, PPV, NPV и точност (*фиг. 17*).



Фиг. 17. AUROC (1.000, p =0.004) за откриване на цироза с HVAT и HA-HVTT

VIII. Combi-Elasto

Combi-Elasto е разработен като метод за комплексна неинвазивна оценка на фиброзата (Vs, pSWE, LFI, F index), стеатозата (ATT) и активността (A index) при дифузни чернодробни заболявания. Поради липсата на пациенти с F1-F2, cut-offs за сигнификантна фиброза не могат да се определят. AUROC анализът не можа да определи cut-offs стойности на ATT за наличие на стеатоза и A index за наличие на активност (p>0.05).

1. Определяне на cut-offs за чернодробна цироза (F4)

На *табл. 68* са представени определените cut-offs стойности за цироза с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за показателите от Combi-Elasto (Vs, pSWE, LFI, F index).

Табл. 68. Cut-offs стойности за цироза (F4), определени чрез Combi-Elasto

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
Vs (m/s)	≥1.87	0.964	<0.0001	80.0	100.0	100.0	84.62	90.48
pSWE (kPa)	≥10.53	0.964	<0.0001	80.0	100.0	100.0	84.62	90.48
LFI	≥3.66	0.973	<0.0001	80.0	100.0	100.0	84.62	90.48
F index	≥1.47	0.991	<0.0001	90.0	90.9	90.0	90.91	90.48

2. Определяне на cut-offs за изключване на чернодробна цироза (F<4)

На *табл. 69* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва цироза. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за показателите от Combi-Elasto (Vs, pSWE, LFI, F index).

Табл. 69. Cut-offs стойности за изключване на цироза (F<4), определени чрез Combi-Elasto

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
Vs (m/s)	≤1.75	0.964	<0.0001	100.0	90.0	91.67	100.0	95.24
pSWE (kPa)	≤9.26	0.964	<0.0001	100.0	90.0	91.67	100.0	95.24
LFI	≤3.53	0.973	<0.0001	100.0	90.0	91.67	100.0	95.24
F index	≤1.40	0.991	<0.0001	90.9	100.0	100.0	90.91	95.24

IX. Изключване на варици на хранопровода

1. Определяне на cut-offs за изключване на варици на хранопровода (ВХ) чрез еластография

На *табл. 70* са представени определените cut-offs стойности на еластографските методи, под които се изключва наличието на ВХ. Представени са техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за трите вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE)

Табл. 70. Cut-offs стойности за изключване на варици на хранопровода (ВХ), определени чрез еластография

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≤13.75	0.852	<0.0001	78.8	67.8	57.78	85.11	71.74
pSWE (kPa)	≤10.15	0.829	0.043	75.0	63.2	30.00	92.31	65.22
2D-SWE* (kPa)	≤10.93	0.882	<0.0001	82.4	70.8	57.14	89.47	**74.53**

**Методът с най-висока точност (Acc)*

2. **Определяне на cut-offs за изключване на варици на хранопровода чрез еластография и нормални стойности на тромбоцити**

При този AUROC анализ, освен еластография, за изключване на ВХ се използват и нормални стойности на тромбоцитите (Plts ≥140 G/l). На *табл. 71* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва наличието на ВХ. Представени са техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за TE и за 2D-SWE.

Табл. 71. Cut-offs стойности за изключване на варици на хранопровода (ВХ), определени чрез еластография и нормални стойности на тромбоцитите

Метод	Cut-off	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
TE (kPa)	≤10.20	0.830	<0.0001	79.3	73.7	82.14	70.00	77.08
2D-SWE* (kPa)	≤10.44	0.846	<0.0001	86.2	73.9	80.65	80.95	**80.77**

**Методът с най-висока точност (Acc)*

3. **Определяне на cut-offs за изключване на варици на хранопровода чрез еластография, нормални стойности на тромбоцити и нормален напречен размер на слезка**

При този AUROC анализ, освен еластография и нормални тромбоцити, за изключване на ВХ се използват и нормален напречен размер на слезка (< 5 cm). На *табл. 72* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва наличието на ВХ. Представени са техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за TE и за 2D-SWE.

Табл. 72. Cut-offs стойности за изключване на варици на хранопровода (ВХ), определени чрез еластография, нормални стойности на тромбоцитите и нормален напречен размер на слезка

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤9.20	0.856	0.009	86.4	66.7	90.48	57.14	82.14
2D-SWE* (kPa)	≤10.41	0.896	0.002	90.9	71.4	90.91	71.43	**86.21**

**Методът с най-висока точност (Acc)*

От представените данни ElastPQ (p=0.064, p=0.221) не може да определи cut-off стойности за изключване на наличието на варици при нормални тромбоцити и/или слезка, поради малкия брой на пациенти с варици на хранопровода и нормални тромбоцити, и/или нормален напречен срез на слезката, съответно двама и един пациенти.

4. **Определяне на cut-offs за изключване на високостепенни варици на хранопровода (ВХ ст. III-IV) чрез еластография**

На *табл. 73* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва наличието на ВХ ст. III-IV. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за TE и за 2D-SWE.

Табл. 73. Cut-offs стойности за изключване на високостепенни варици на хранопровода (ВХ ст. III-IV), определени чрез еластография

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE (kPa)	≤24.00	0.793	<0.0001	78.1	63.2	87.72	46.15	74.70
2D-SWE* (kPa)	≤13.75	0.799	<0.0001	78.6	65.4	85.94	53.12	**75.00**

**Методът с най-висока точност (Acc)*

От представените данни ElastPQ (p=0.539) не може да определи cut-off стойности за изключване на наличието на високостепенни варици поради малкия брой изследвани пациенти с ВХ ст. III-IV – седем.

5. **Определяне на cut-offs за изключване на високостепенни варици на хранопровода чрез еластография и нормални стойности на тромбоцити**

При този AUROC анализ, освен еластография, за изключване на ВХ ст. III-IV се използват и нормални стойности на тромбоцитите (Plts ≥140 G/l). На *табл. 74* са представени определените cut-offs стойности, под които се изключва наличието на ВХ ст. III-IV. Представени са и техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за ТЕ и за 2D-SWE.

Табл. 74. Cut-offs стойности за изключване на високостепенни варици на хранопровода (ВХ ст. III-IV), определени чрез еластография и нормални стойности на тромбоцитите

Метод	**Cut-off**	**AUROC**	**p-value**	**Se (%)**	**Sp (%)**	**PPV (%)**	**NPV (%)**	**Acc (%)**
TE* (kPa)	≤19.20	0.942	0.037	89.7	100.0	100.0	33.3	**90.24**
2D-SWE (kPa)	≤12.63	0.884	0.012	85.4	100.0	100.0	40.00	86.67

**Методът с най-висока точност (Acc)*

Няма изследвани пациенти с ElastPQ, които да са с нормални тромбоцити и ВХ ст. III-IV.

6. **Определяне на cut-offs за изключване на високостепенни варици на хранопровода чрез еластография, нормални стойности на тромбоцити и нормален напречен размер на слезка**

При този AUROC анализ се установи, че в изследваната група пациенти чрез трите вида SWE няма такива с високостепенни варици и нормални размери на слезка, т.е. независимо от стойностите на еластографията и тромбоцитите, при нормален напречен размер на слезката се изключват ВХ ст. III-IV.

X. Определяне на cut-offs за декомпенсация с асцит при чернодробна цироза

В тази точка ще представим резултатите от приложението на 2D-SWE при пациенти с цироза и ехографски данни за асцит. В изследваната популация няма пациенти с асцит, при които да е проведена pSWE, а асцитът е изключващ фактор за провеждането на ТЕ. На *табл. 75* са представени cut-offs стойности на 2D-SWE с техните AUROC, p-value, Se, Sp, PPV, NPV и Acc за наличието и липса на асцит при пациенти с цироза.

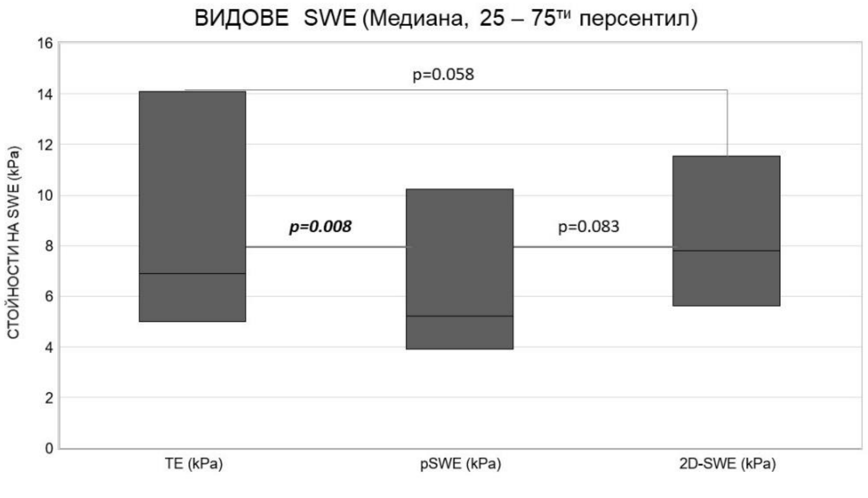
Табл. 75. Cut-offs за наличие и липса на асцит при пациенти с цироза

2D-SWE	Cut-off (kPa)	AUROC	p-value	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	Acc (%)
наличие на асцит	≥12.69	0.883	<0.0001	79.2	86.6	37.43	97.62	85.91
липса на асцит	≤10.92	0.883	<0.0001	79.3	87.5	98.57	28.00	80.00

Междугрупов сравнителен анализ на стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

I. Сравнителен анализ между трите вида SWE

В тази точка са разгледани трите вида еластографии и са сравнени медианите им с цел да се открие има или не статистически значима разлика в стойностите им. Използван е непараметричен тест на Friedman за три и повече корелирани извадки, при постигане на статистическа значимост на теста ($p<0.05$), е изчислена коригираната стойност на Bonferroni (корекция на Bonferroni = 0.05/ (броя групи х (броя групи - 1)/ 2)). За да се открие между кои еластографии има статистически значима разлика, е проведен Wilcoxon тест за свързани извадки при всяка от трите двойки еластографии (три групи) и е отчетена статистическа значимост спрямо корекцията на Bonferroni ($p<0.0167$). Използвайки Friedman теста, се установи, че има статистически значима разлика в стойностите на трите вида еластография при оценка на чернодробната плътност ($\chi^2(2)=8.818$, $p=0.012$). Wilcoxon тестът установява статистически значима разлика в стойностите между TE и pSWE ($Z=-2.643$, $p=0.008$) и гранична сигнификантност между останалите двойки еластографии TE/2D-SWE ($p=0.058$) и 2D-SWE/pSWE ($p=0.083$) – *Фиг. 18.*



Фиг. 18. Сравнителен анализ на стойностите (kPa) между трите вида SWE

Проведе се сравнителен анализ между стойностите на трите вида SWE спрямо цироза, сигнификантна фиброза и F<2. Чрез Friedman тест се установи, че има статистически сигнификантна разлика в стойностите на трите вида еластографии за F4 ($\chi^2(2)=6.545$, $p=0.038$) и сигнификантна фиброза ($\chi^2(2)=9.733$, $p=0.008$), но не и за F<2 ($p=0.565$). Корекцията на Bonferroni за сравняваните групи с цироза и сигнификантна фиброза е 0.0167. Wilcoxon тест демонстрира сигнификантна разлика в резултатите за TE и 2D-SWE при пациентите с цироза (*Табл. 76*). При останалите две двойки TE/pSWE и pSWE/2D-SWE също се наблюдава разлика в медианите при пациентите с цироза, въпреки че няма сигнификантност.

Табл. 76. Wilcoxon анализ на медиани на трите вида SWE при пациентите с цироза

Двойки SWE	(median - kPa)	(median - kPa)	p-value
TE/2D-SWE	17.40	12.63	**<0.0001**
TE/pSWE	17.40	13.48	0.206
pSWE/2D-SWE	13.48	12.63	0.530

Wilcoxon тест демонстрира сигнификантна разлика в резултатите за TE и 2D-SWE при пациентите със сигнификантна фиброза (*Табл. 77*). При останалите две двойки TE/pSWE и pSWE/2D-SWE също се наблюдава разлика в медианите при пациентите със сигнификантна фиброза, въпреки че няма сигнификантност.

Табл. 77. Wilcoxon анализ на медиани на трите вида SWE при пациентите със сигнификантна фиброза (F≥2)

Сравняване на двойка тестове	(median - kPa)	(median - kPa)	p-value
TE/2D-SWE	9.3	10.47	**<0.0001**
TE/pSWE	9.3	10.20	0.177
pSWE/2D-SWE	10.20	10.47	0.255

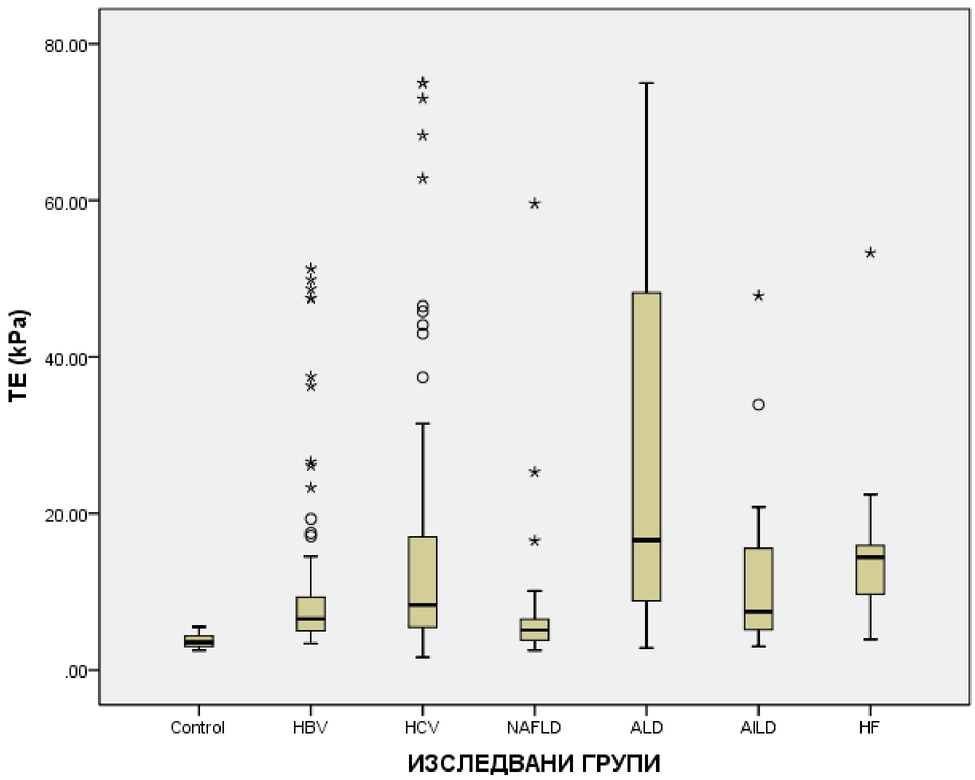
Наличието на сигнификантни разлики при сравнителния анализ между трите вида SWE доказва, че cut-offs стойностите на различните методи не са взаимнозаменяеми.

II. Сравнителен анализ между изследваните групи при неинвазивните методи за оценка на фиброзата

При тези анализи е използван Kruskal-Wallis (за повече от две независими извадки), при статистическа значимост на теста е изчислена корекцията на Bonfferoni и е проведен Mann-Whitney тест (за две независими извадки). Изследваните групи са основните седем в дисертационния труд – Control, HCV, HBV, NAFLD, ALD, AILD, HF. При сравняване на неинвазивните методи за оценка на фиброзата, за всички групи коригираната стойност на Bonferroni = 0.002 и методите са статистически значими при p<0.002, само за pSWE, тъй като групите са шест (без HF), корекцията на Bonferroni е 0.003.

1. TE

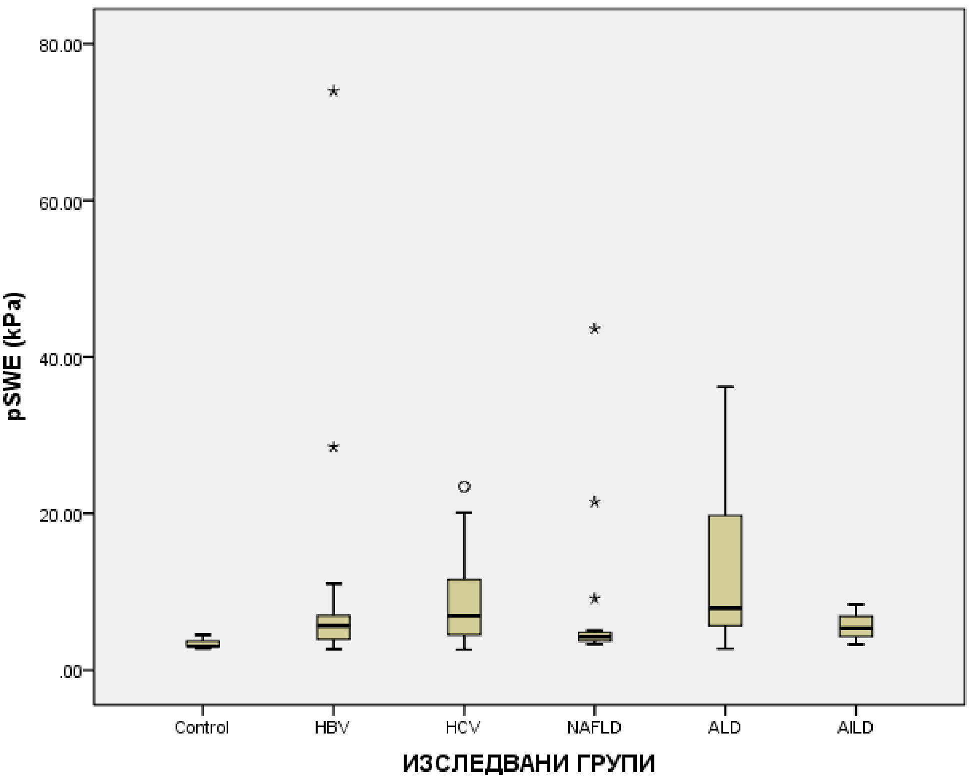
При сравняване на отделните групи с Kruskal-Wallis се установи статистически сигнификантна разлика за медианите им при TE ($\chi^2(6)=76.821$, $p<0.0001$). При провеждане на отделните тестове на Mann-Whitney и след сравняване с корекцията на Bonferroni се откриха статистически значими разлики между контролите и всички останали групи ($p<0.0001$), а също и между NAFLD с HBV, HCV, ALD, HF ($p<0.0001$). При анализа между останалите групи не се установи сигнификантна разлика в kPa ($p>0.002$). На *фиг.19* са представени медианите, персентилите, минималните и максималните, както и анормалните (°), и екстремалните (*) стойности за TE при отделните групи.



Фиг. 19. Стойности на ТЕ по групи

2. pSWE

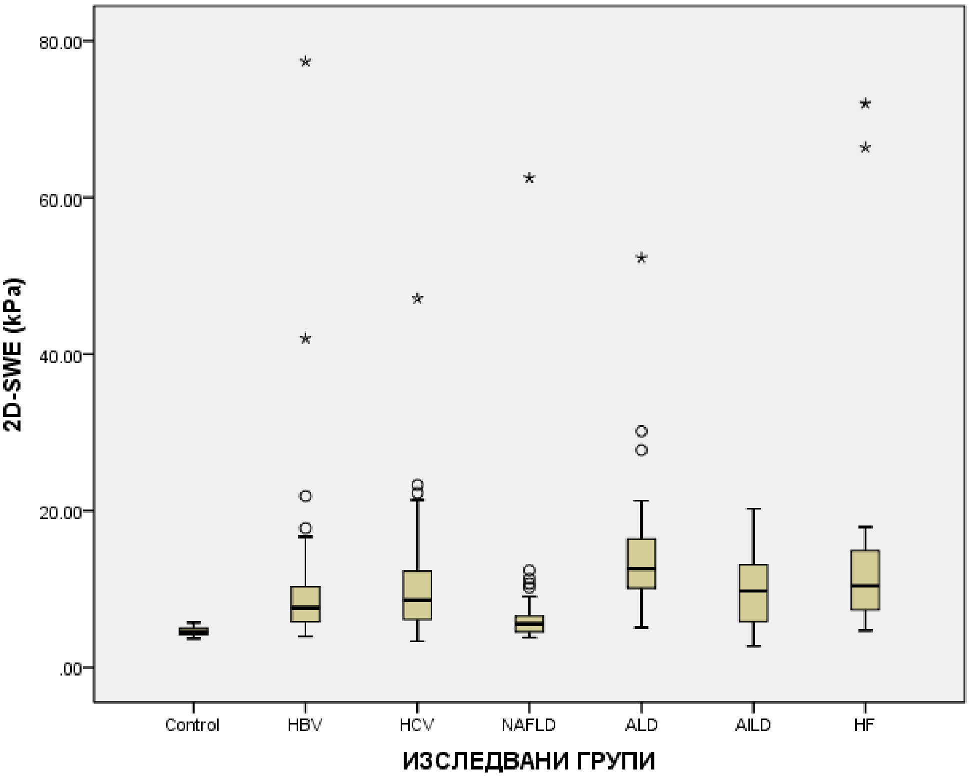
При сравняване на отделните групи с Kruskal-Wallis се установи статистически сигнификантна разлика за медианите им при pSWE ($\chi^2(5)=26.663$, $p<0.0001$). При провеждане на отделните тестове на Mann-Whitney и след сравняване с корекцията на Bonferroni (0.003) се откриха статистически значими разлики между контролите и всички останали групи ($p=0.001$ или $p<0.0001$). При анализа между останалите групи не се установи сигнификантна разлика в kPa ($p>0.003$). На *фиг. 20* са представени медианите, персентилите, минималните и максималните, както и анормалните (°), и екстремалните (*) стойности за pSWE при отделните групи.



Фиг. 20. Стойности на pSWE по групи

3. 2D-SWE

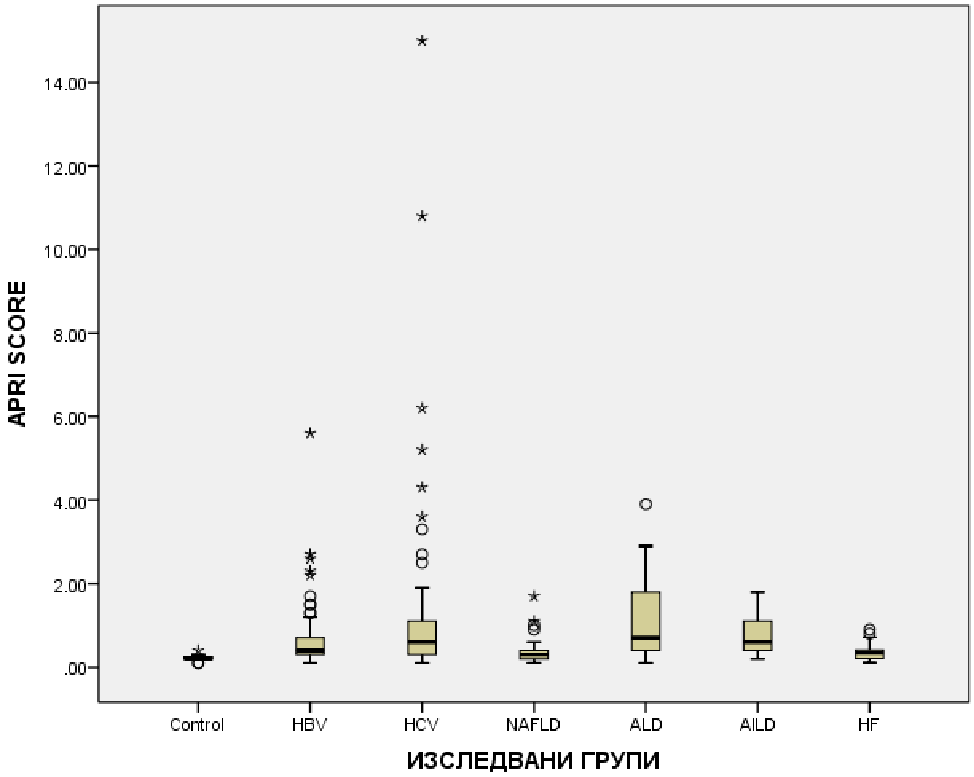
При сравняване на отделните групи с Kruskal-Wallis се установи статистически сигнификантна разлика за медианите им при 2D-SWE ($\chi^2(6)=75.426$, $p<0.0001$). При провеждане на отделните тестове на Mann-Whitney и след сравняване с корекцията на Bonferroni се откриха статистически значими разлики между контролите и всички останали групи ($p<0.0001$), а също, и между NAFLD и HBV, HCV, ALD, AILD, HF ($p<0.0001$), и между HBV и ALD ($p<0.0001$). При анализа между останалите групи не се установи сигнификантна разлика в kPa ($p>0.002$). На *фиг. 21* са представени медианите, персентилите, минималните и максималните, както и анормалните (°), и екстремалните (*) стойности за 2D-SWE при отделните групи.



Фиг. 21. Стойности на 2D-SWE по групи

4. APRI

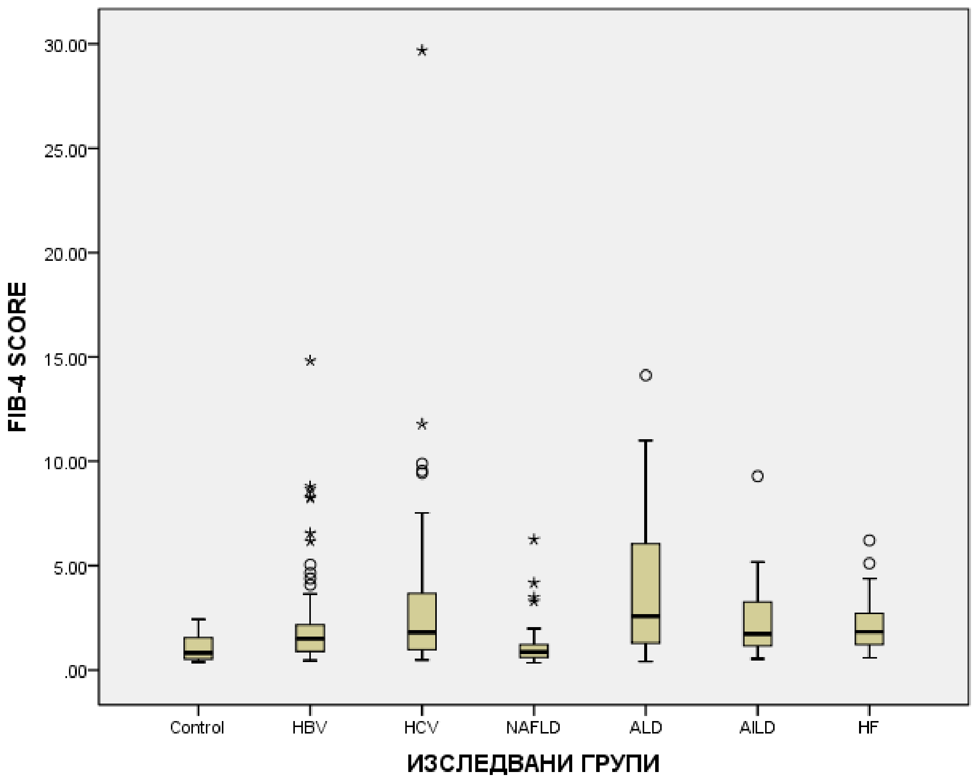
При сравняване на отделните групи с Kruskal-Wallis се установи статистически сигнификантна разлика за медианите им при APRI ($\chi^2(6)=55.756$, $p<0.0001$). При провеждане на отделните тестове на Mann-Whitney и след сравняване с корекцията на Bonferroni се откриха статистически значими разлики: между контролите и HBV, HCV, ALD, AILD ($p<0.0001$), между NAFLD и HBV, HCV, ALD, AILD ($p<0.0001$), между HCV и HF ($p=0.001$), и между ALD и HF ($p=0.001$) . При анализа между останалите групи не се установи сигнификантна разлика в стойностите за APRI ($p>0.002$). На *фиг. 22* са представени медианите, персентилите, минималните и максималните, както и анормалните (°), и екстремалните (*) стойности за APRI при отделните групи.



Фиг. 22. Стойности на APRI по групи

5. FIB-4

При сравняване на отделните групи с Kruskal-Wallis се установи статистически сигнификантна разлика за медианите им при FIB-4 ($\chi^2(6)=54.122$, $p<0.0001$). При провеждане на отделните тестове на Mann-Whitney и след сравняване с корекцията на Bonferroni се откриха статистически значими разлики: между контролите и ALD ($p=0.001$), между NAFLD и HBV, HCV, ALD, AILD, HF ($p<0.0001$ или $p=0.001$), и между HBV и ALD ($p=0.001$). При анализа между останалите групи не се установи сигнификантна разлика в стойностите за FIB-4 ($p>0.002$). На *фиг. 23* са представени медианите, персентилите, минималните и максималните, както и анормалните (°), и екстремалните (*) стойности за FIB-4 при отделните групи.



Фиг. 23. Стойности на FIB-4 по групи

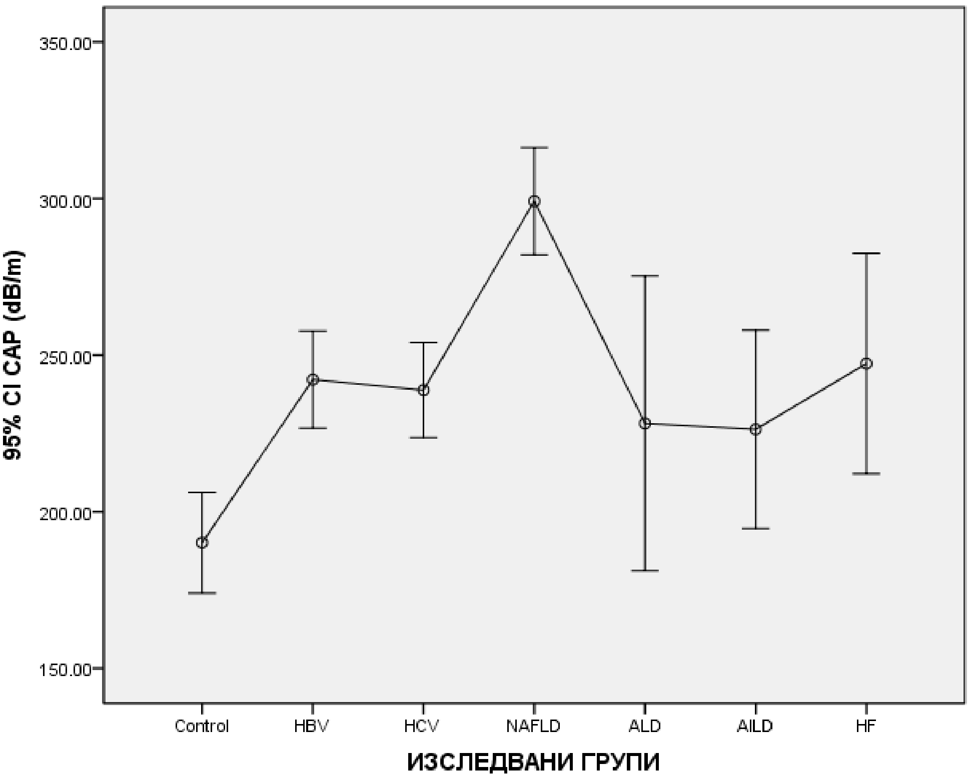
Сравнителният анализ на стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата между различните изследвани групи доказва, че cut-off стойностите при едно заболяване не могат да се използват при друго.

III. Сравнителен анализ между изследваните групи при неинвазивните методи за оценка на стеатозата

Поради нормално разпределение на стойностите на неинвазивните методи за оценка на стеатозата, за анализ на различието в средноаритметичните стойности при отделните групи е използвана ANOVA. Проверката за хомогенност на дисперсията е осъществена чрез тест Levene, като хомогенността между отделните дисперсии на групите не е нарушена при $p>0.05$, т.е. когато тестът не е статистически значим. В случай, че тестът на Levene е статистически значим ($p<0.05$), т.е. е нарушена хомогенността на дисперсиите, се анализират два допълнителни теста - Brown-Forsythe и Welch. Тези два теста трябва да са статистически значими ($p<0.05$), за да се анализира F-статистиката на ANOVA. За определяне къде точно е различието между групите са използвани два post hoc анализа - Tukey HDS при хомогенни дисперсии и Games-Howell при нарушена хомогенност на дисперсиите, но статистически значими Brown-Forsythe и Welch.

1. CAP

При сравняване на отделните групи с ANOVA се установи статистически сигнификантна разлика за средноаритметичните им стойности при CAP, $F(6,259)=10.122$, $p<0.0001$. За определяне между кои групи е разликата, се използва post hoc теста Tukey (тестът на Levene не е статистически значим, $p=0.072$). Установиха се статистически сигнификантни разлики за CAP между NAFLD и Control, HBV, HCV, ALD, AILD ($p<0.05$), между HBV и Control ($p=0.005$), между HCV и Control ($p=0.01$), и HF и Control ($p=0.001$). На *фиг. 24* са представени за всяка група средноаритметичните стойности и 95% доверителен интервал (95% CI) за CAP.

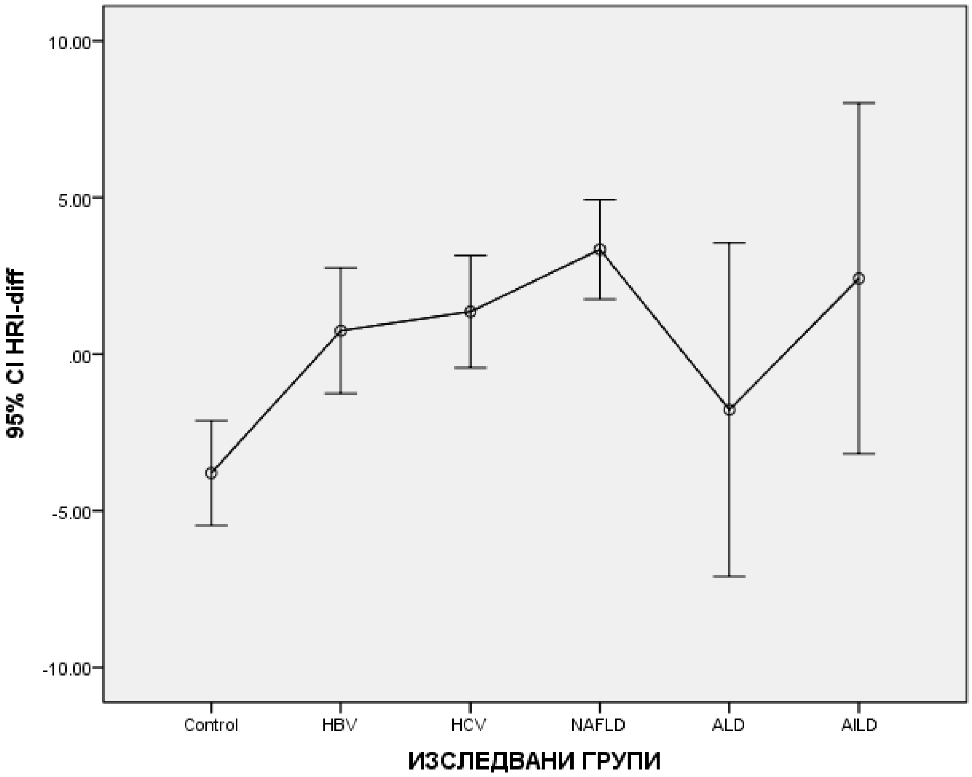


Фиг. 24. Стойности на CAP по групи

2. HRI-diff

При сравняване на отделните групи с ANOVA се установи статистически сигнификантна разлика за средноаритметичните им стойности за HRI-diff, $F(5,123)=4.119$, $p=0.002$. За определяне между кои групи е разликата, се използва post hoc теста Tukey (тестът на Levene не е статистически значим, $p=0.100$).

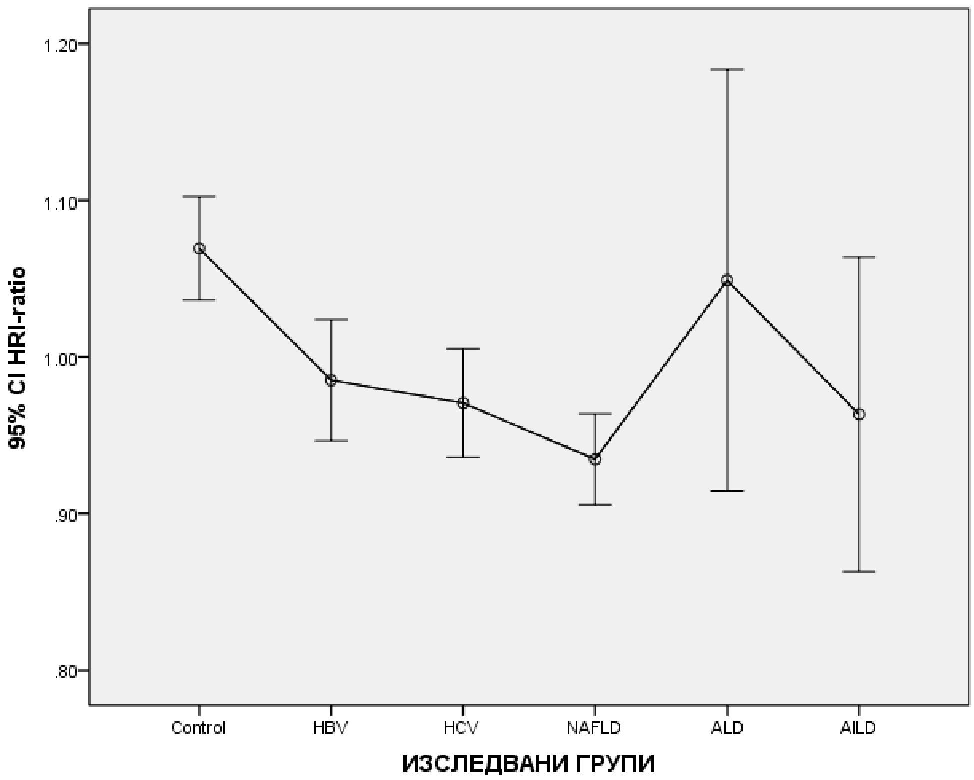
Установиха се статистически сигнификантни разлики за HRI-diff между NAFLD и Control ($p=0.001$), и между HCV и Control ($p=0.03$). За останалите сравнявани групи няма сигнификантна разлика в стойностите на HRI-diff ($p>0.05$). На *фиг. 25* са представени за всяка група средноаритметичните стойности и 95% доверителен интервал (95% CI) за HRI-diff.



Фиг. 25. Стойности на HRI-diff по групи

3. HRI-ratio

При сравняване на отделните групи с ANOVA се установи статистически сигнификантна разлика за средноаритметичните им стойности при HRI-ratio, $F(5,123)=3.975$, $p=0.002$. За определяне между кои групи е разликата, се използва post hoc теста Tukey (тестът на Levene не е статистически значим, $p=0.068$). Установиха се статистически сигнификантни разлики за HRI-ratio между NAFLD и Control ($p=0.002$), между HCV и Control ($p=0.043$), и между NAFLD и ALD ($p=0.045$). За останалите сравнявани групи няма сигнификантна разлика в стойностите на HRI-ratio ($p>0.05$). На *фиг. 26* са представени за всяка група средноаритметичните стойности и 95% доверителен интервал (95% CI) за HRI-ratio.



Фиг. 26. Стойности на HRI-ratio по групи

IV. Сравнителен анализ при пациентите с варици на хранопровода

Чрез Mann-Whitney тест се установи статистически сигнификантна разлика в стойностите на APRI (U=636.00, r=0.27, p=0.010), FIB-4 (U=472.00, r=0.41, p<0.0001), TE (U=203.00, r=0.38, p=0.003) и 2D-SWE (U=299.00, r=0.42, p<0.0001) между пациенти с нискостепенни (ВХ ст. I-II) и високостепенни варици (ВХ ст. III-IV) (*табл. 78*). Ефектът на статистическата значимост е умерен за FIB-4, FibroScan, 2D-SWE и малък за APRI. Има разлика и в медианите на измерванията чрез pSWE между пациенти с ВХ ст. I-II и ВХ ст. III-IV – 10.8 kPa срещу 19.37 kPa, но те не достигат сигнификантност поради малкия брой изследвани пациенти с ВХ ст. III-IV (седем) чрез този метод (p=0.322).

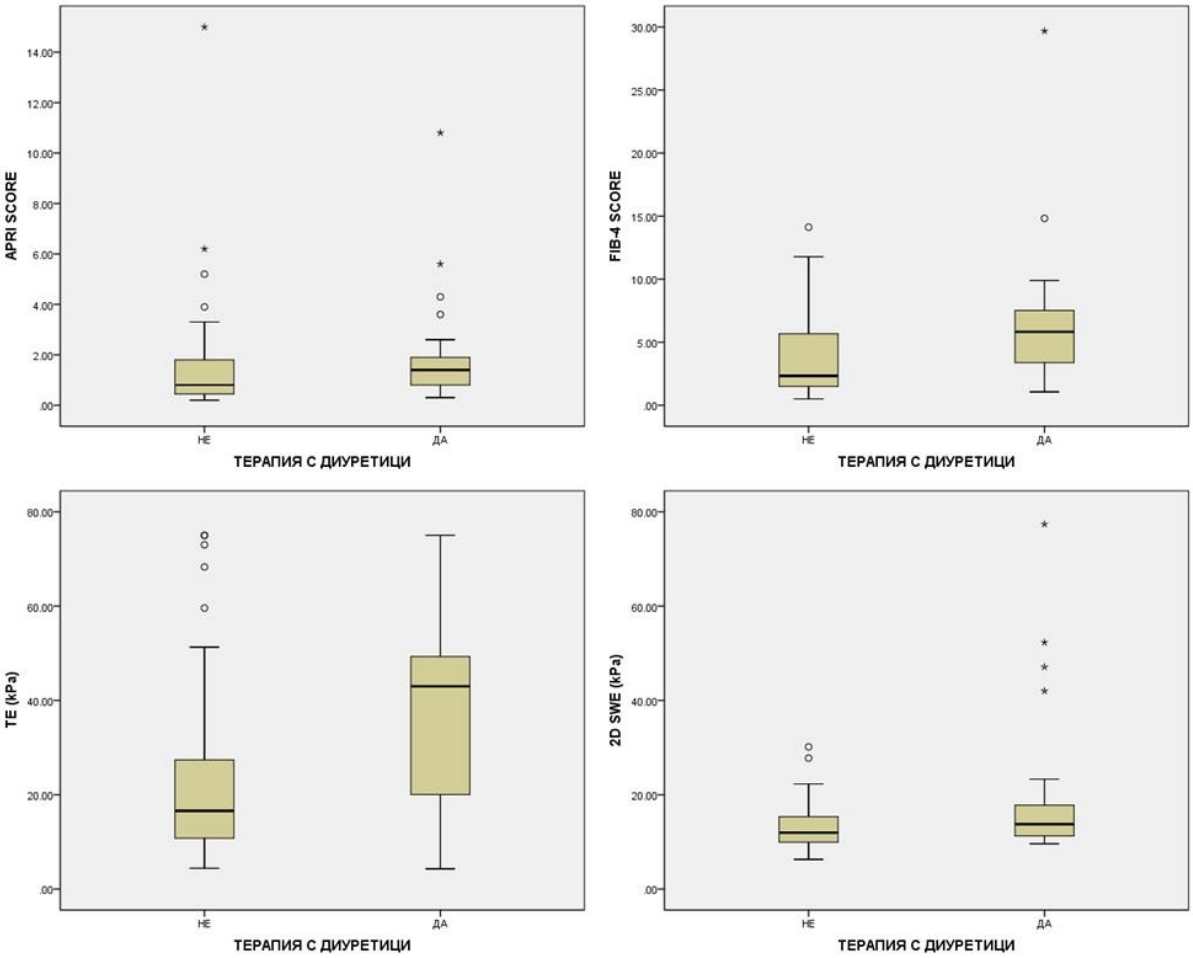
Табл. 78. Медианите на APRI, FIB-4, TE, 2D-SWE при ВХ ст. I-II и ВХ ст. III-IV

	ВХ ст. I-II (median)	ВХ ст. III-IV (median)	p-value
APRI	0.80	1.50	0.010
FIB-4	2.89	5.17	<0.0001
TE (kPa)	15.95	40.20	0.003
2D-SWE (kPa)	11.52	16.04	<0.0001

V. Сравнителен анализ при пациентите с и без асцит

AUROC анализът доказа, че 2D-SWE може да отдиференцира пациентите с цироза, декомпенсирали с асцит, от тези без асцит. Чрез Mann-Whitney тест се установи значимата разлика в стойностите на 2D-SWE при пациенти без и с асцит (11.69 kPa vs. 15.36 kPa, p=0.004).

Проведен е допълнителен анализ по отношение на приема на диуретици. В този анализ са включени не само пациенти, които към момента на провеждане на неинвазивните изследвания са с асцит, който е индикация за диуретична терапия, но също и пациенти, които приемат диуретици поради епизоди на асцит в миналото. Към момента на изследването част от пациентите са компенсирали асцитния синдром на фона на диуретична терапия, поради което при тях е проведена и ТЕ. Чрез Mann-Whitney тест се установи сигнификантна разлика в стойностите на APRI (1.40 vs. 0.80, p=0.027), FIB-4 (5.82 vs. 2.33, p=0.001), TE (43.00 kPa vs. 16.60 kPa, p=0.007) и 2D-SWE (13.77 kPa vs. 11.95 kPa, p=0.021) между пациентите, които приемат или не терапия с диуретици (спиронолактон и фуроземид) – *фиг. 27.* Има разлика и в стойностите на pSWE при пациентите с цироза без и на диуретична терапия – 11.56 kPa vs. 17.48 kPa, но тази разлика не достига сигнификантност поради изследвани с метода само шест пациенти, провеждащи терапия с диуретици (p=0.392).



Фиг. 27. Сравнителен анализ на стойностите на ARPI, FIB-4, TE и 2D-SWE при пациенти, които приемат и не приемат диуретична терапия

ОБСЪЖДАНЕ

В дисертационния труд са представени резултатите от неинвазивното стадиране на хроничните чернодробни заболявания с пет физични ултразвуково-базирани методи за оценка на фиброзата – четири вида еластография (TE, pSWE, 2D-SWE, Combi-Elasto) и контрастно-усилена ехография с изчисляване на два времеви показателя (HVAT, HA-HVTT). За сравнителен анализ са използвани и два серумни биомаркера (APRI, FIB-4). Неинвазивната оценка на стеатозата е осъществена чрез три вида ултразвуково-базирани методи за количествено измерване на атенюацията на ултразвука (CAP, ELs, ATT). Като референтен метод за всички неинвазивни методи е използвана хистологията.

Дисертационният труд включва седем групи пациенти – шест с дифузни чернодробни промени (HBV, HCV, NAFLD, ALD, AILD, HF) и една контролна група от здрави доброволци.

Включването на всички тези групи и неинвазивни методи има за цел да изследва, чрез статистически анализ, точността на всеки един метод и да дефинира клинично му приложение.

I. Фактори, влияещи върху точността на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

За да кажем, че неинвазивните методи могат да бъдат прилагани за оценка на съответните показатели, трябваше да докажем в каква степен те отразяват фиброза и стеатоза.

Еластографските изследвания имат силна корелация с хистологичния стадий на фиброза. Всички ултразвуково-базирани методи за оценка на фиброзата (TE, pSWE, 2D-SWE, Combi-Elasto, HA-HVTT – $r>0.7$) имат по-висока корелация със степента на фиброзата в сравнение със серумните биомаркери (APRI, FIB-4). От всички видове еластографии 2D-SWE отразява в най-голяма степен стадия на фиброза – 76%, следвана от pSWE (66%), TE (63%) и Combi-Elasto с четирите показателя за фиброза (54-62%).

CAP има силна ($r=0.771$), а HRI-diff и HRI-ratio – умерени корелации ($r=0.672$, $r=-0.662$) със стеатозата. CAP отразява в 51% чернодробната стеатоза, а HRI-diff и HRI-ratio – в 45% и 44%. Това е така, тъй като тези методи се влияят от атенюацията на ултразвука в подкожната мастна тъкан, представена индиректно чрез измерване на интеркосталното разстояние кожа-капсула на черен дроб и обиколката на талията. Корелациите на неинвазивните методи за оценка на стеатозата с последните два показателя са по-силни, отколкото със самата стеатоза. CAP отразява в 72% атенюацията на ултразвука в подкожната мастна тъкан, а HRI-diff и HRI-ratio – в 46%. Това показва неотменимостта (на този етап) на хистологичното изследване за оценка на NAFLD. За ATT не се установи корелация със стеатозата, вероятно поради малкия брой изследвани чрез ATT пациенти с NAFLD (шест).

Анализирани са и допълнителни фактори, независимо от фиброзата и стеатозата, от които зависи точността на неинвазивните методи. Полът не оказва влияние върху стойностите на чернодробната плътност. Корелация с възрастта показват само методите за оценка на фиброзата – в най-голяма степен –FIB-4 (33%, но маркерът съдържа възрастта като променлива), следват 2D-SWE (22%), LFI (19%), TE (14%), APRI (2%). Корелациите между SWE и възрастта са слаби и клинично незначими. Стойностите на HVAT и HA-HVTT не зависят от възрастта при изследваните пациенти ($p>0.05$).

2D-SWE и TE показват слаба зависимост от хистологичната активност (METAVIR), като стойностите им зависят от активността ≤ 21%. CAP, HRI-diff и HRI-ratio не зависят от хистологичната активност.

Методът за оценка на фиброзата с най-слаба зависимост от стойностите на аминотрансферазите е 2D-SWE (16%), а с най-силна зависимост е APRI в 62%, но маркерът съдържа AST като променлива.

Точността на методите за неинвазивна оценка на стеатозата не се влияе от стойностите на аминотрансферазите.

A index от Combi-Elasto (за който производителят претендира, че отразява активността) при изследваните от нас пациенти показва зависимост само от фиброзата ($p<0.0001$), но не и от хистологичната активност (METAVIR) или нивото на аминотрансферазите ($p>0.05$). Методът не е валидиран засега в клинични проучвания и не фигурира в препоръките на EFSUMB за неинвазивна оценка на ХЧЗ.

Чернодробната конгестия е друг фактор, който повлиява ЧП, независимо от фиброзата. Установеното от нас влияние на класа на СН по NYHA върху ЧП ограничава приложимостта на еластографията при пациенти с чернодробна конгестия с цел оценка на фиброзата.

Стеатозата влияе върху стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата – най-слабо при 2D-SWE (19%), следват TE (26%) и APRI (31%).

Представените фактори трябва да се имат предвид при интерпретацията на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата. EASL-ALEH, EFSUMB, WFUMB стриктно препоръчват резултатите от изследването на ЧП да се интерпретират в клинико-лабораторен контекст.

II. Определяне на праговите стойности (cut-offs) за неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

В група HCV неинвазивните физични методи имат по-висока точност (Acc) за изключване на цироза (F4) и на сигнификантна фиброза (F≥2), отколкото за потвърждаването им. Освен това, методите са по-точни в установяването на цироза, отколкото на сигнификантна фиброза. 2D-SWE (93.06%, 94.44%) и TE (91.04%, 92.54%) са с най-висока точност за установяване и за изключване на цироза, докато 2D-SWE (83.33%, 87.50%) и pSWE (80.00%, 85.00%) са най-точните неинвазивни методи за дефиниране и за изключване на сигнификантна фиброза. Серумните биомаркери (APRI, FIB-4) са с по-ниска точност от трите вида еластографии, както за диагноза на цироза и на сигнификантна фиброза, така и за изключването им. От двата маркера, FIB-4 (Acc: 71.60% – 77.78%) показва по-висока точност за установяването и за изключването на цироза, и на сигнификантна фиброза от APRI (Acc: 60.49% - 71.60%).

Cut-off стойностите за ЧП при нашите пациенти с HCV са близки до тези, съобщавани от други автори. EFSUMB и EASL-ALEH представят прагови стойности за сигнификантна фиброза и за цироза при TE с обхват 6.8 – 7.6 kPa и 11 – 15 kPa. Представените от нас стойности за TE са съответно - 6.60 kPa (F≥2) и 11.05 kPa (F4). Подобни прагови стойности за сигнификантна фиброза и за цироза съобщават в страната и колективи на К. Антонов и съавт., и И. Иванова и съавт. Р. Цонев представя по-високи cut-off стойности – 10 kPa (F≥2) и 16 kPa (F4). Нашите резултати при pSWE (ElastPQ) и при 2D-SWE (GE) за сигнификантна фиброза са 6.03 kPa и 6.20 kPa, а за цироза – 10.04 kPa и 10.09 kPa. G. Ferraioli et al. определят cut-offs за ElastPQ – 6.43 kPa за F≥2 и 11.34 kPa за F4. I. Sporea et al. при изследване с 2D-SWE (GE) установяват стойности за сигнификантна фиброза и за цироза – 7.0 kPa и 10.7 kPa, като методът е с по-висока AUROC за цироза (0.96), отколкото за F≥2 (0.95).

В група HBV физичният метод с най-висока точност за диагностициране на цироза е 2D-SWE (83.87%), следван от ElastPQ и FibroScan. Точността на установяване на сигнификантна фиброза за 2D-SWE е 67.74%, а за TE – 63.93%. Неинвазивните методи диагностицират с по-голяма точност цироза, отколкото сигнификантна фиброза.

Праговите стойности, получени за сигнификантна фиброза и за цироза при нашите пациенти с HBV, са сходни с тези, представени от други автори. К. Антонов и съавт. съобщават за F4 cut-off 11.0 kPa, а за F≥2 – 7.2 kPa при изследване с TE. J. Ma et al. изследват пациенти с HBV чрез ElastPQ и определят цироза при прагова стойност 9.0 kPa, а сигнификантна фиброза – при 6.99 kPa. F. Bende et al. представят cut-offs за F4 и F≥2 – 9.3 kPa и 6.7 kPa. Получените от нас стойности за диагностициране на цироза при HBV чрез TE (FibroScan), pSWE (ElastPQ) и 2D-SWE (GE) са съответно 9.10 kPa, 10.50 kPa и 10.29 kPa. Сигнификантна фиброза при изследваните от нас пациенти в група HBV се установява чрез TE при 6.20 kPa и чрез 2D-SWE при 7.09 kPa.

В група NAFLD методът с най-висока точност за диагностициране на цироза и на сигнификантна фиброза е 2D-SWE – съотвено 95.83% и 91.67%. Неинвазивните методи с по-голяма точност диагностицират наличието на цироза, отколкото на сигнификантна фиброза. Малкият брой изследвани пациенти (седем) възпрепятства установяването на cut-offs за ElastPQ. Изследването чрез TE (FibroScan) не е дискриминативно по отношение на сигнификантна фиброза ($p>0.05$). За неинвазивно диагностициране на стеатоза най-голяма точност има CAP (83.12%), двата индекса, изчислени от ELs са с подобна точност: HRI-ratio (80.95%) и HRI-diff (78.57%). Трите метода имат по-висока точност за изключване на стеатоза, отколкото за диагностицирането ѝ - CAP (87.01%), HRI-ratio (85.71%) и HRI-diff (83.33%).

Някои автори представят данни за по-слабата приложимост на еластографиите за стадиране на фиброзата при пациенти с NAFLD. Ние установяваме, че SWE са приложими за стадиране на фиброзата с представената точност. Точността на TE за дефиниране на цироза при NAFLD е по-ниска, отколкото при HCV – AUROC 0.900 vs. 0.980. 2D-SWE има отлична точност в диагностициране на цироза при NAFLD – AUROC 1.000. Праговите стойности на TE и 2D-SWE за дефиниране на цироза (9.20 kPa и 9.64 kPa) и на 2D-SWE за определяне на сигнификантна фиброза (6.50 kPa) са близки до тези, съобщавани от други автори – TE: 9.50 kPa (F4) и 6.2 kPa (F≥2); 2D-SWE.SSI: 10.50 kPa (F4) и 6.3 kPa (F≥2).

При определянето на cut-offs за изключване и за наличие на стеатоза, CAP е с много висока площ под кривата – AUROC 0.928, като стойности над 240.5 dB/m диагностицират стеатоза (S ≥ 5%), а тези под 213.5 dB/m я изключват. K. Shi et al. представят стойност за диагностициране на стеатоза ≥ 232.5 dB/m. Стеатоза се диагностицира чрез HRI-diff ≥ 1.12 и HRI-ratio ≤ 0.98, и се изключва с HRI-diff ≤ -1.11 и HRI-ratio ≥ 1.01. HRI като иновативен метод е малко проучен. H. von Volkmann et al. не представят данни за прагови стойности, но съобщават, че пациентите с NAFLD имат сигнификантно по-високи стойности на HRI-diff и по-ниски на HRI-ratio спрямо контролите (без стеатоза).

В изследваната от нас група ALD трите вида еластография имат сходна точност за диагностициране на цироза: 2D-SWE (94.74%), ElastPQ (92.31%), FibroScan (91.67%), и могат да изключат цироза със 100% точност при установените cut-offs. Двата серумни маркера са с по-ниска диагностична стойност за цироза – APRI (81.48%) и FIB-4 (77.78%). Поради липса на пациенти с F1-F3 в тази група, не са определени стойности за сигнификантна фиброза. Cut-off стойностите за цироза при нашите пациенти с ALD са: TE (FibroScan) 12.55 kPa, pSWE (ElastPQ) 12.90 kPa и 2D-SWE (GE) 10.20 kPa. M. Lupsor-Platon et al. в своята обзорна статия за приложението на TE при ALD съобщават, че най-често използваният cut-off за установяване на цироза е 12.5 kPa .

При пациентите в група AILD също с по-голяма точност се отхвърля, отколкото установява цироза, като най-точна е 2D-SWE (93.33%), следвана от TE (85.71%) и FIB-4 (80.00%). Чрез APRI не се определят прагови стойности за F4 при изследваните пациенти ($p>0.05$). Стойностите на TE (9.75 kPa) и 2D-SWE (10.29 kPa) за диагноза на цироза са по-ниски от тези, представени в други проучвания – TE 16 kPa (Hartl et al.) и 2D-SWE 16.3 kPa (Zeng et al.). По-ниските стойности вероятно се дължат на компенсираната чернодробна болест при повечето пациенти в тази група – средните стойности на аминотрансферазите в групата са нормални, 80% от пациентите с цироза са Child-Pugh A и средният MELD е 9.8 ± 4.1. Съобщените стойности при нашите пациенти следва да се приемат с условност, тъй като групата е хетерогенна, с различни заболявания.

При никоя етиологична група еластографските изследвания не могат да определят прагови стойности за отделните, по-ниски от цироза, фиброзни стадии (F1-F3).

HVAT и HA-HVTT, изчислени чрез КУЕ, демонстрират подобно на малкото съобщени такива изследвания, скъсените времена и за двата параметъра при пациентите с цироза, като са определени и cut-offs (HVAT ≤ 24.5 сек., HA-HVTT ≤ 9.5 сек). Това дава възможност за сигурно неинвазивно установяване на чернодробна цироза. Провеждането на КУЕ, TIC анализът и изчисляване на двата времеви показатели (HVAT и HA-HVTT) изискват опит в областта на КУЕ и повече време за осъществяване на изследването в сравнение със SWE, което ограничава приложението му в ежедневната клинична практика. Тъй като HVAT и HA-HVTT са показатели, които отразяват промяната в чернодробната хемодинамика при пациенти с цироза, интересна тема за бъдещи проучвания би била влиянието на спланхникусови вазоконстриктори върху двата показателя.

Чрез Combi-Elasto се установиха прагови стойности за чернодробна цироза, като методът е по-точен при изключването й, отколкото за установяването й (95.24% vs. 90.48%). AUROC анализът показва, че и четирите показателя за фиброза (Vs, pSWE, LFI, F index) имат идентична точност за цироза, като вероятна причина за резултатите може да е малкият брой изследвани пациенти при почти еднакви AUROC криви (Vs/pSWE - 0.964, LFI – 0.973, F index – 0.991). Получената при анализа прагова стойност за диагноза на цироза за LFI е 3.66. K. Fujimoto et al. съобщават подобен cut-off – 3.83. Със стойности над 1.47 за F index се диагностицира цироза с точност 90.48%. N. Yada et al. изследват чернодробната фиброза с комбинирания метод - strain и SW Imaging, като установяват, че F index е най-точният метод за диагноза на всички фиброзни стадии (F1-F4). Броят на изследваните от нас пациенти с Combi-Elasto е по-малък, отколкото чрез другите методи за SWE, поради което оставаме с критичен поглед върху получените прагови стойности и считаме, че са необходими още изследвания за потвърждаване на диагностичната им точност. Тъй като EFSUMB и EASL-ALEH не препоръчват използването на strain еластография като метод за стадиране на чернодробната фиброза, са необходими още изследвания за установяване на клиничната стойност на Combi-Elasto като метод, който комбинира strain и SWE еластография за оценка на ЧП.

Неинвазивните методи, освен за диагностициране на фиброзата при различни дифузни чернодробни заболявания, могат и да изключат наличието й (F0). SW еластографиите са с по-висока точност от серумните биомаркери при изключване на фиброза – 2D-SWE (84.55%), ElastPQ (84.13%), FibroScan (81.55%), FIB-4 (80.42%), APRI (71.67%).

Изхождайки от данните, представени от EFSUMB и Baveno VI, в дисертационния труд се направи анализ на стойностите на ЧП, измерени чрез SWE, чрез които може да се изключи наличието на варици на хранопровода и на високостепенни варици. AUROC анализът доказа, че стойностите на ЧП, определени чрез ултразвукова еластография, могат да изключат наличието на варици с точност 74.53% за 2D-SWE, 71.74% за FibroScan и 65.22% за ElastPQ. При добавяне на нормални стойности на тромбоцитите и на нормален напречен размер на слезката, точността на методите се повишава съответно: за 2D-SWE – 80.77% и 86.21%, а за FibroScan – 77.08% и 82.14%. Точността на 2D-SWE за изключване на високостепенни варици е 75.00%, а на FibroScan – 74.70%. При добавяне на втори критерий - нормални стойности на тромбоцитите, точността на 2D-SWE за изключване на високостепенни варици е 86.67%, а на FibroScan – 90.24%. Сред изследваните от нас пациенти няма такива, които да са с високостепенни варици и нормални размери на слезката, т.е. нормалният напречен размер на слезката изключва високостепенни варици. Представените резултати показват, че изключването на наличие на варици чрез еластография, брой на тромбоцити и напречен размер на слезка е с максимална точност 86.21% (2D-SWE), т.е. близо 14% от пациентите, които имат варици, могат бъдат пропуснати. Според нас този риск е клинично неприемлив, което е и причината да препоръчваме ендоскопска оценка на вариците.

Чрез 2D-SWE установихме cut-off стойност за декомпенсация с появата на асцит при пациенти с цироза - 12.69 kPa, като методът е с 85.91% точност. Във връзка с това, информацията в световната литературата е много оскъдна. C. Li et al. изследват пациенти след чернодробна резекция по повод на хепатоцелуларен карцином с HBV етиология и установяват, че при стойности на FibroScan над 15.6 kPa се наблюдава поява на асцит с чувствителност 76.9% и специфичност 98.4% на метода. Представените резултати показват, че ЧП може да се използва като предиктор за декомпенсация с поява на асцит при чернодробна цироза, включително и за индициране на лечение с бета-блокер с цел предотвратяване на декомпенсация с асцит. C. Villanueva et al. публикуват мултицентрично клинично изпитване от осем центъра в Испания – PREDESCI, което демонстрира, че декомпенсация на цироза с поява на асцит, кървене от варици или чернодробна енцефалопатия се наблюдават сигнификантно по-рядко при пациенти, които приемат терапия с пропранолол или карведилол в сравнение с плацебо – 16% срещу 27%. Ползата от лечението с неселективен бета-блокер за намаляване на риска от декомпенсация е по-изразена при пациенти с малки варици, отколкото при пациенти без варици, което допълнително показва необходимостта от сигурното им доказване.

III. Междугрупов сравнителен анализ на стойностите на неинвазивните методи за оценка на фиброзата и стеатозата

Междугруповите сравнителни анализи на стойностите на трите вида SWE в отделните етиологични групи имат за цел да представят различието в стойностите между еластографиите и при отделните чернодробни заболявания. Сравнителните и AUROC анализи показват, че cut-offs за един вид еластография или за дадена етиологична група, не може да се използват за друга, тъй като те имат различни стойности с различна точност. Получените резултати при сравняване на групите са валидни за изследваните пациенти в конкретната дисертация и обосновават становището, че екстраполирането на данни и стойности от един вид еластография или етиология за друг е погрешно и неточно. Това съвпада с препоръките на EFSUMB, показващи разлика в резултатите между различните видове еластографии, а дори и в един и същи вид еластография, но разработен от различни производители. Различията между отделните еластографии се формират от технологично различните честоти на shear waves, като по-високите честоти генерират вълни, които се движат по-бързо в тъканите.

Дисертационният труд представи анализи на различни видове неинвазивни физични методи за стадиране на хроничните чернодробни заболявания. Бяха изследвани клиничните възможности на физичните методи, основани на ултразвук, за оценка на фиброзата и стеатозата при хроничен вирусен хепатит В, хроничен вирусен хепатит С, неалкохолна стеатозна болест на черния дроб, алкохолна чернодробна болест и автоимунни чернодробни заболявания.

Основна цел при изследването на ХЧЗ е постигането на максимално точна и комплексна оценка на чернодробната болест. В този контекст, ТЕ с CAP, интегрирани в едно устройство – FibroScan, дава едновременно оценка на фиброзата и стеатозата в черния дроб. Недостатък на метода е липсата на B-mode изследване, без което нито една неинвазивна оценка, на която и да е чернодробна патология, не би била пълноценна. Интегрирането на еластографиите и методите за ултразвукова атенюация към ехографските машини позволява най-точна комплексна неинвазивна оценка на ХЧЗ, пример за което е инкорпорирането на 2D-SWE и EchoLevels в ехографски апарат. Така се удовлетворява и задължителното според нас провеждане на B-mode и Doppler ехография преди всеки вид еластография.

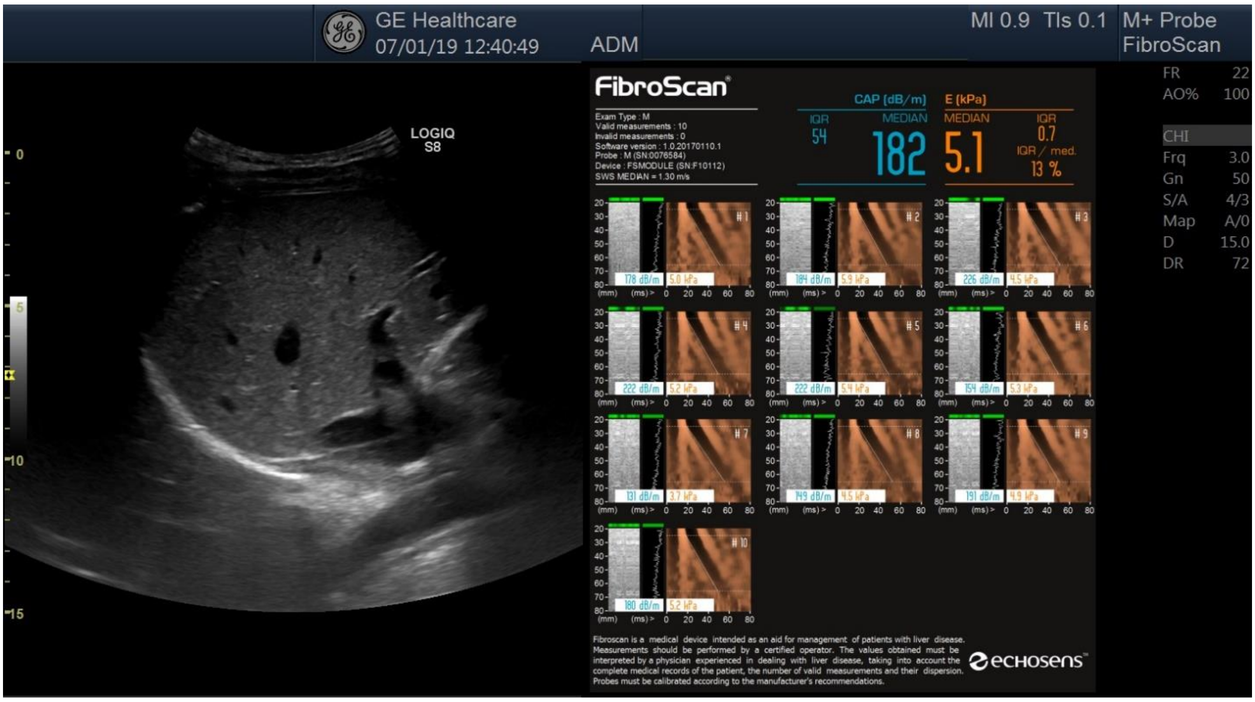
ИЗВОДИ

1. Стойностите на ЧП, измерени чрез методите за shear wave еластография, корелират силно със стадия на фиброзата.
2. 2D-SWE е с най-голяма точност за стадиране на фиброзата.
3. SW еластографиите диагностицират с по-висока точност цироза, отколкото сигнификантна фиброза.
4. SW еластографиите имат по-висока точност за изключване на цироза и на сигнификантна фиброза, отколкото за установяването им.
5. Физичните методи за стадиране на ХЧЗ корелират по-добре със стадия на фиброзата и изключват по-точно наличието ѝ от серумните биомаркери (APRI, FIB-4).
6. Стойностите на ЧП, измерени чрез ултразвукова SW еластография, корелират с наличието на варици и асцит.
7. Cut-offs за един вид еластография не могат да се използват за друг вид еластография или за друга етиология.
8. CAP, HRI-diff и HRI-ratio корелират със стеатозата и могат да се използват за установяването ѝ.
9. КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT диагностицират цироза с голяма точност.

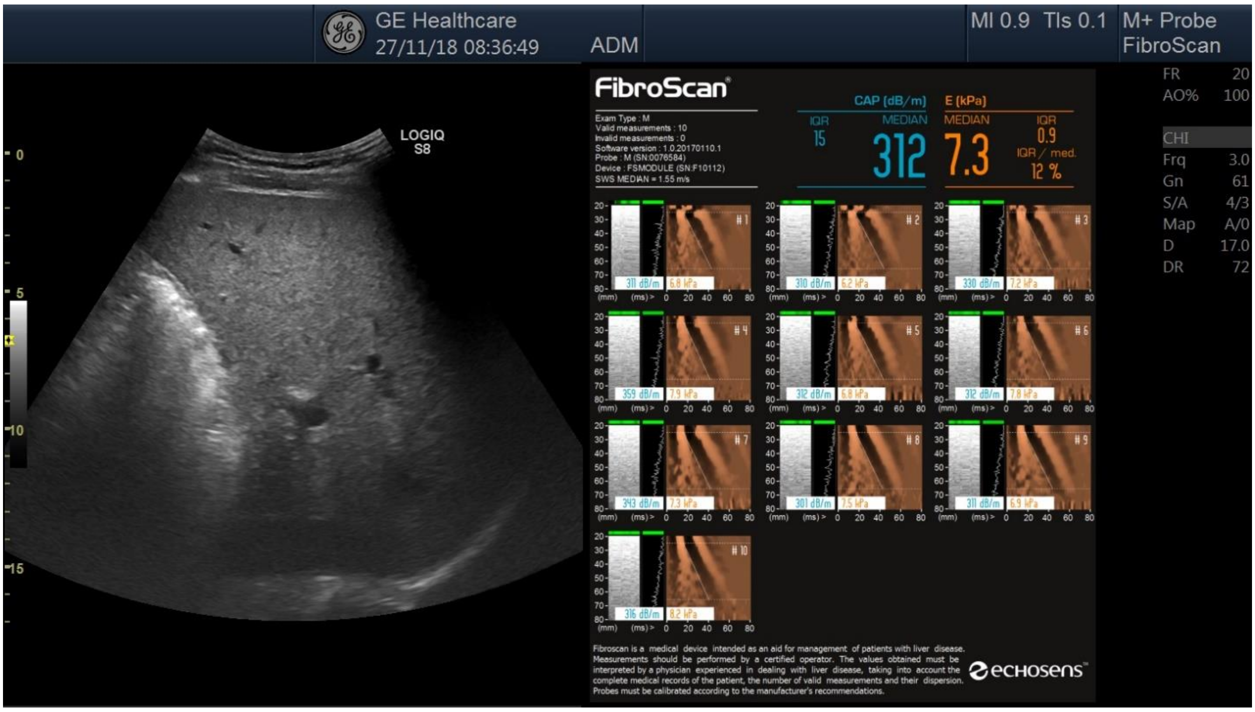
ПРИНОСИ

1. Установена е силна корелация между стойностите на ЧП, измерена чрез SW еластография и стадия на чернодробната фиброза, което валидира приложението на SWE за неинвазивна оценка на стадия на ХЧЗ.
2. Въведен е методът 2D-SWE (GE) за неинвазивна оценка на фиброзата и са определени cut-off стойности при пациенти над 18-годишна възраст.
3. Въведен е методът pSWE (ElastPQ) за неинвазивна оценка на фиброзата и са определени cut-off стойности при пациенти над 18-годишна възраст.
4. Въведен е методът Combi-Elasto за неинвазивна оценка на ХЧЗ.
5. Въведен е методът EchoLevels (HRI-diff, HRI-ratio) за оценка на стеатозата чрез количествено измерване на ултразвуковата атенюация и са определени cut-off стойности за наличие на стеатоза.
6. Въведени са КУЕ-базираните методи HVAT и HA-HVTT, и са определени cut-off стойности за диагностициране на цироза.
7. Директно са сравнени трите основни вида SWE (TE, pSWE, 2D-SWE) и са определени cut-offs за цироза и за сигнификантна фиброза при най-важните социално-значими хронични чернодробни заболявания.

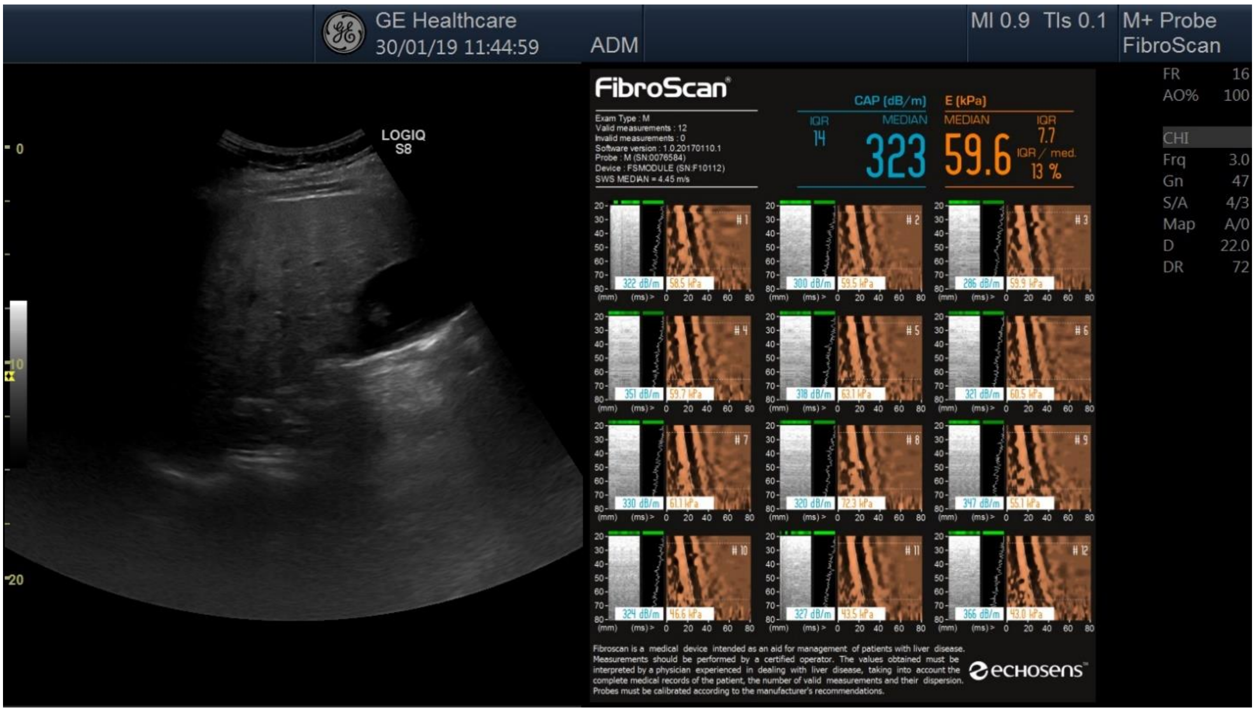
ПРИЛОЖЕНИЕ



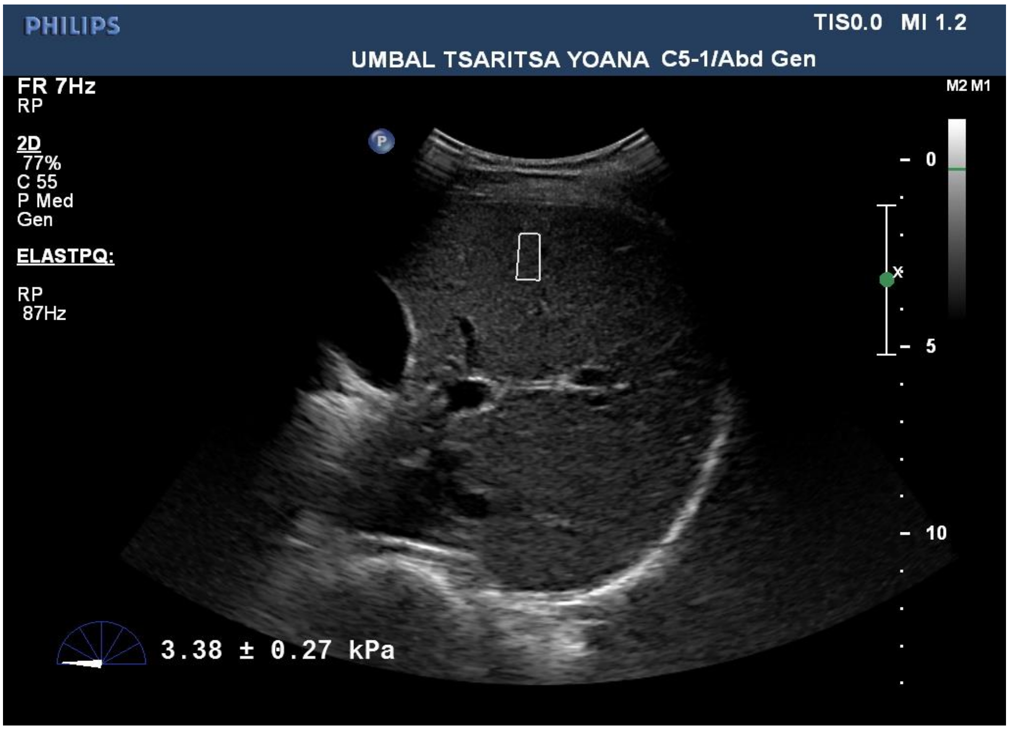
Измерване на чернодробна плътност и на ултразвукова атенюация при здрава контрола чрез FibroScan (Logiq S8, GE) – LSM 5.1 kPa и CAP 182 dB/m



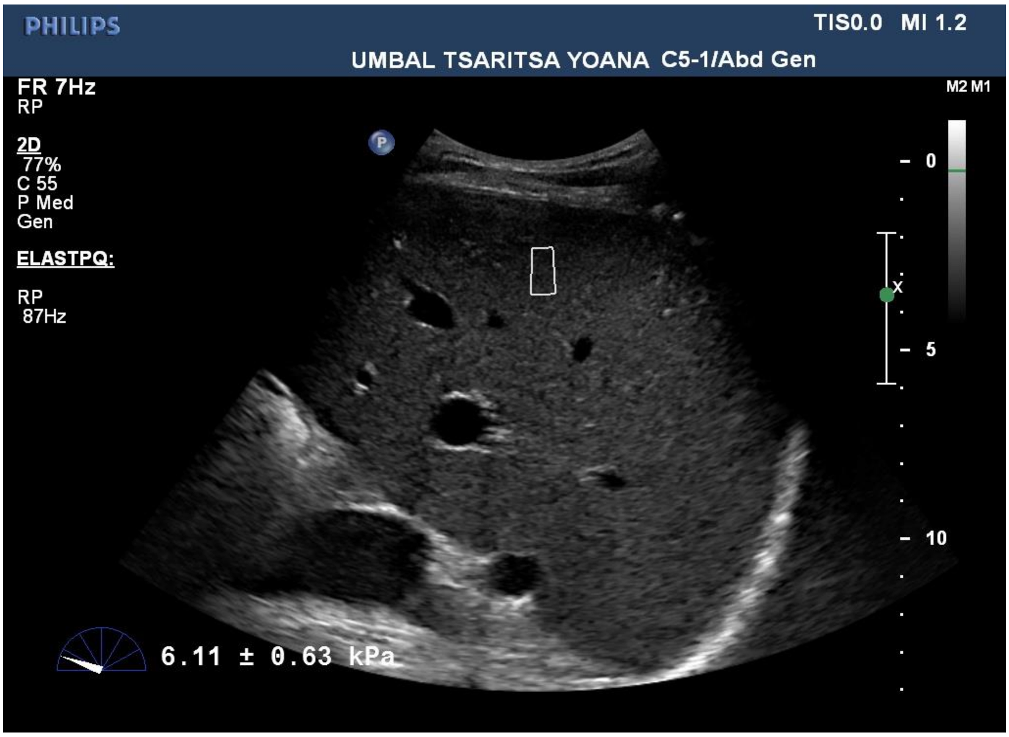
Измерване на чернодробна плътност и на ултразвукова атенюация при пациент с HBV METAVIR F2 чрез FibroScan (Logiq S8, GE) – LSM 7.3 kPa и CAP 312 dB/m



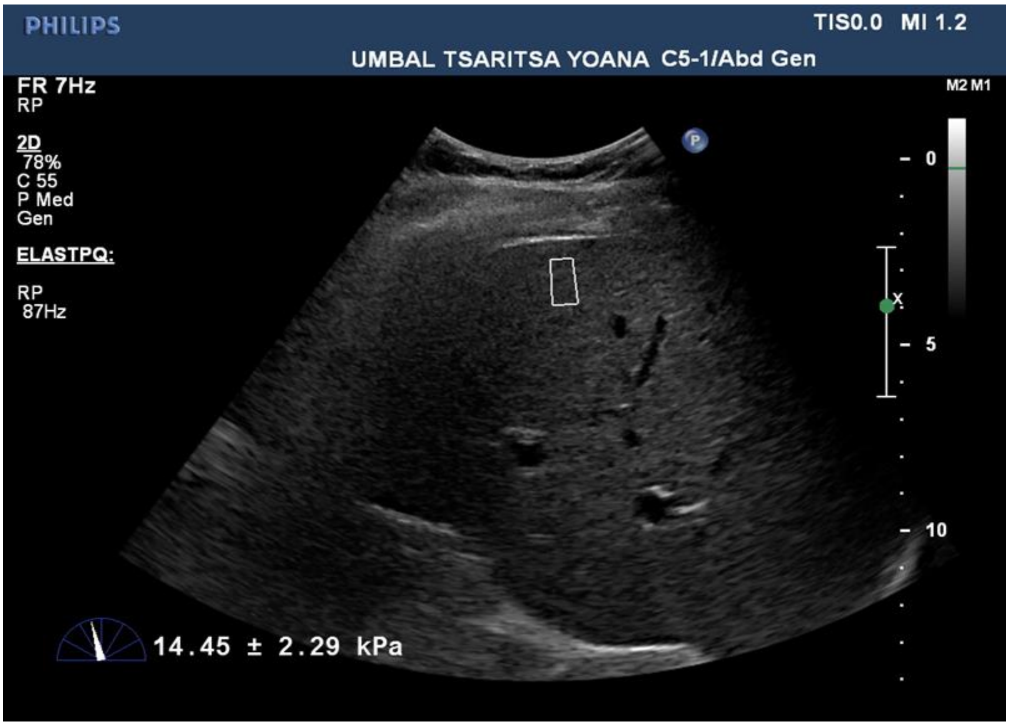
Измерване на чернодробна плътност и на ултразвукова атенюация при пациент с NAFLD F4 (BX ст. I) чрез FibroScan (Logiq S8, GE) – LSM 59.6 kPa и CAP 323 dB/m



Измерване на чернодробна плътност при здрава контрола чрез ElastPQ (Philips IU 22) – LSM 3.38 kPa

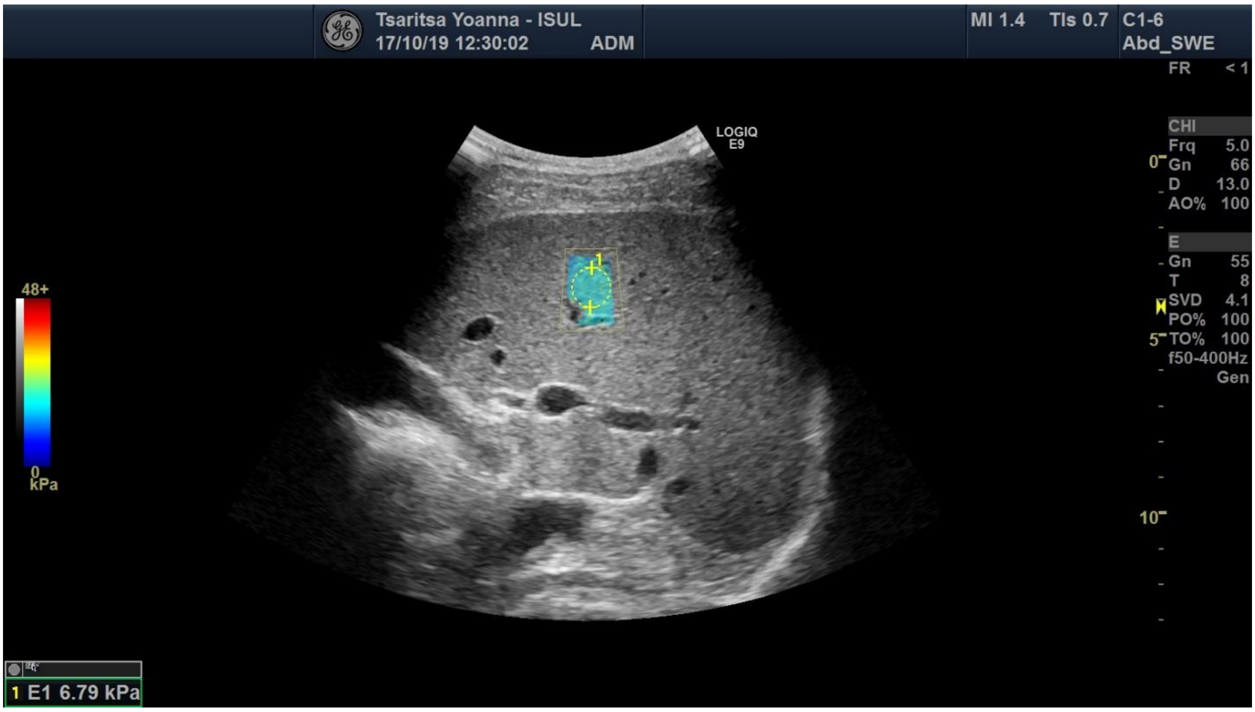


Измерване на чернодробна плътност при пациент с HBV METAVIR F2 чрез ElastPQ (Philips IU 22) – LSM 6.11 kPa



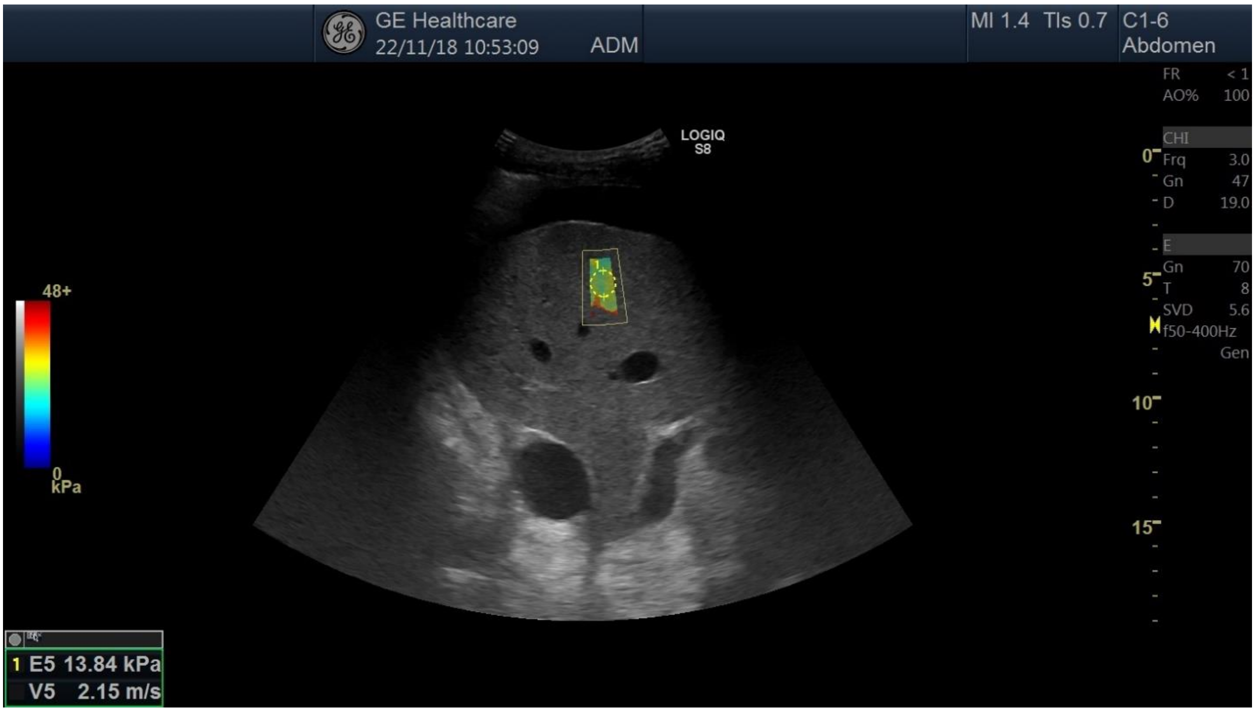
Измерване на чернодробна плътност при пациент с HCV F4 чрез ElastPQ (Philips IU 22) – LSM 14.45 kPa

Измерване на чернодробна плътност при здрава контрола чрез
2D-SWE (Logiq S8, GE) – LSM 4.79 kPa (вдясно – рапорт от изследването)

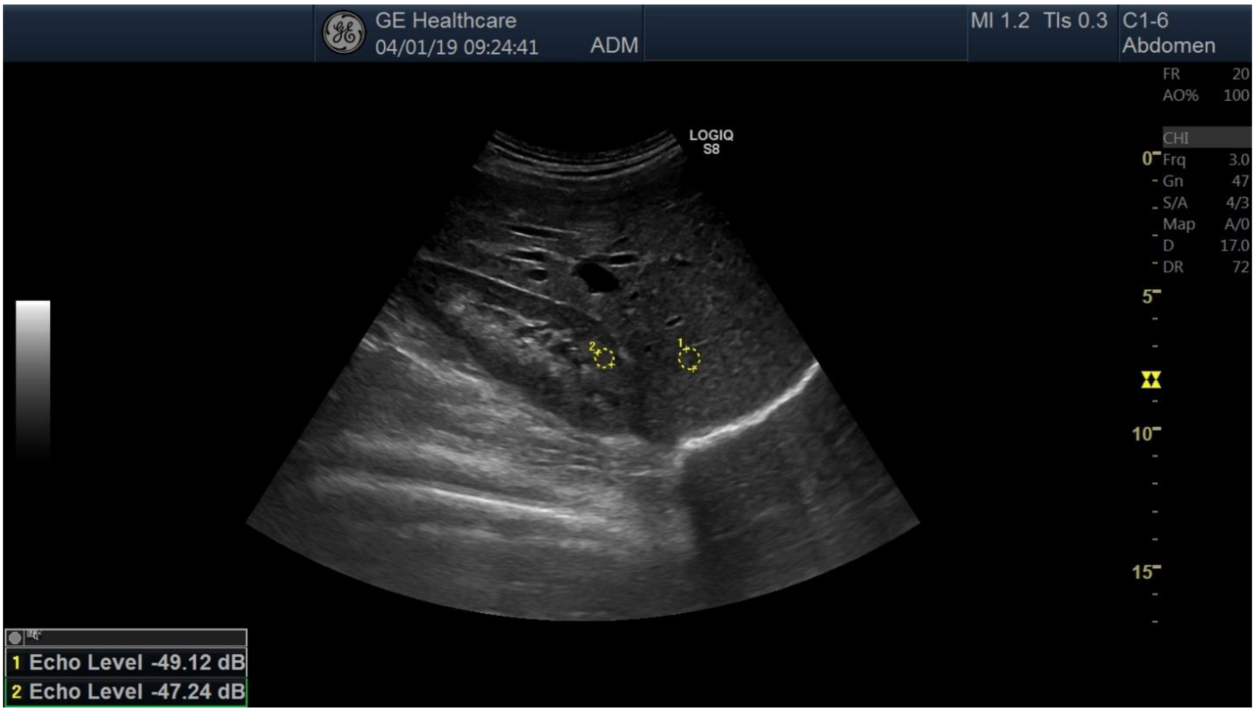


Измерване на чернодробна плътност при пациент с HCV METAVIR F2 чрез
2D-SWE (Logiq E9, GE) – LSM 6.79 kPa

Измерване на чернодробна плътност при пациент с ALD F4 чрез
2D-SWE (Logiq S8, GE) – LSM 13.46 kPa (вдясно – рапорт от изследването)

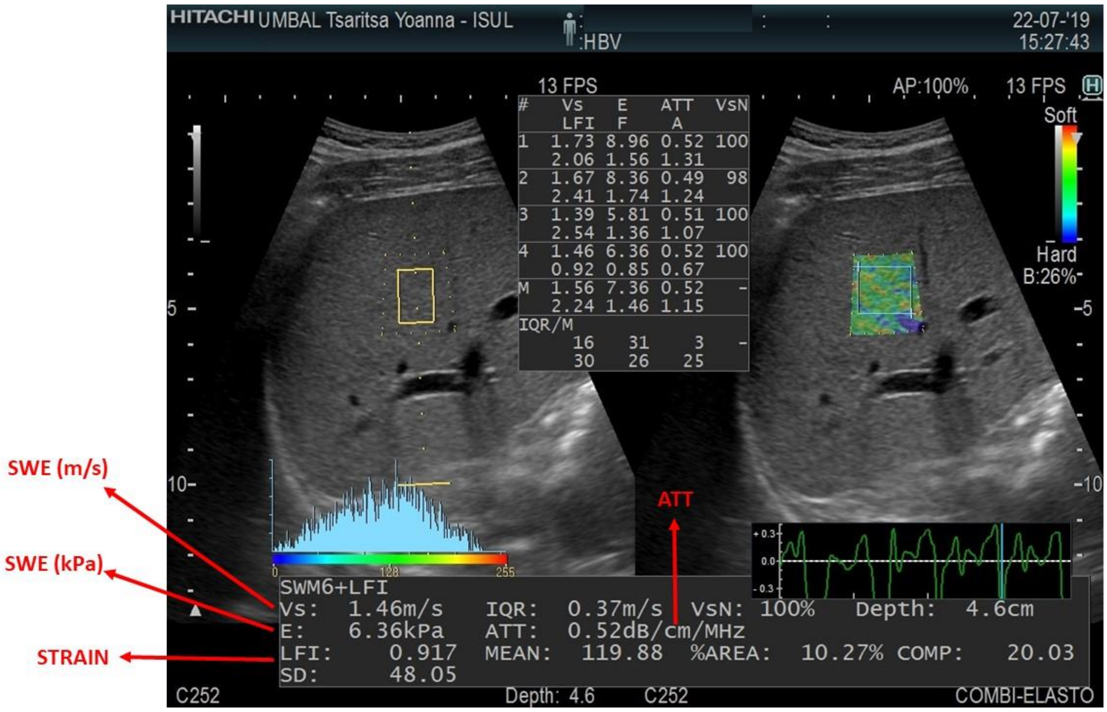


Измерване на чернодробна плътност при пациент с цироза и асцит чрез
2D-SWE (Logiq S8, GE) – LSM 13.84 kPa

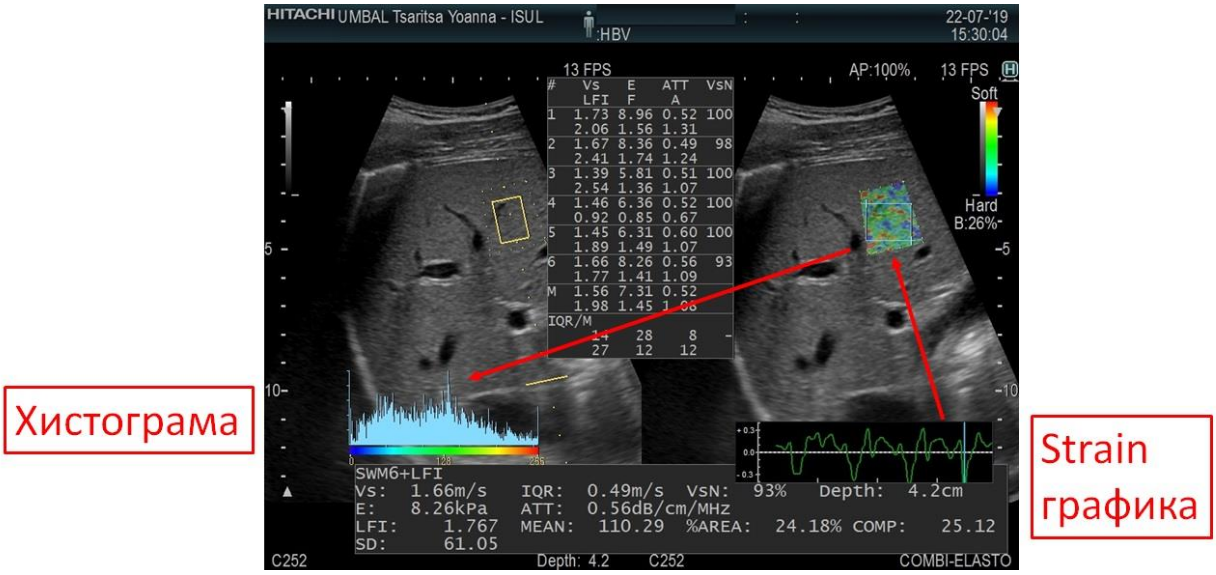


Измерване на ултразвуковата атенюация при здрава контрола чрез EchoLevels (Logiq S8, GE) – EL_{liver} - 49.12 dB и EL_{kidney} - 47.24 dB; HRI-diff = - 1.88 и HRI-ratio = 1.04

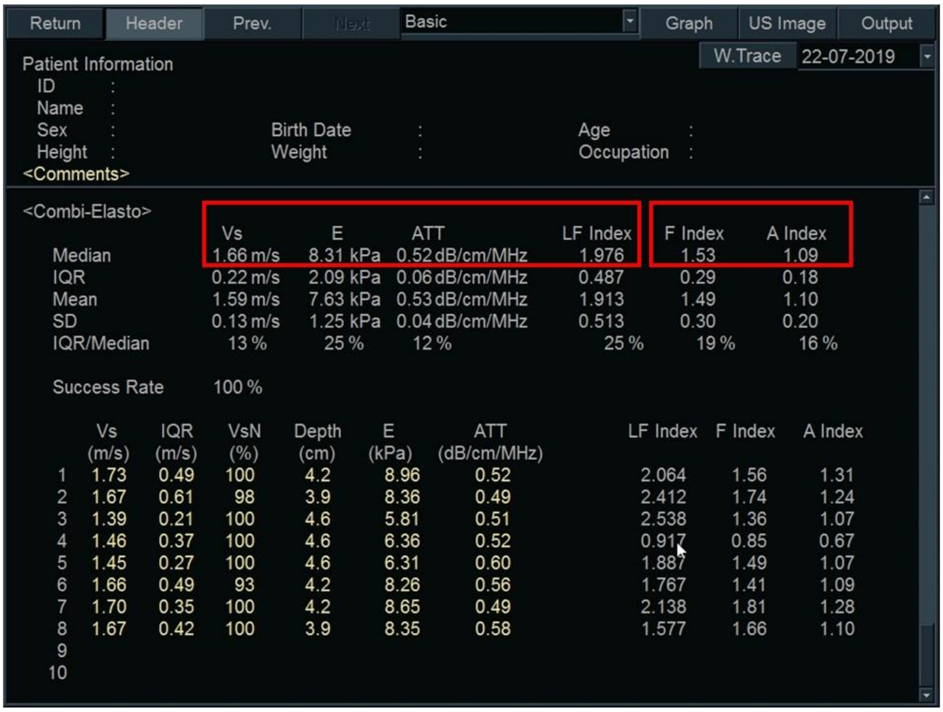
Измерване на ултразвуковата атенюация при пациент с NAFLD чрез EchoLevels (Logiq S8, GE) – EL_{liver} - 44.71 dB и EL_{kidney} - 50.86 dB, HRI-diff = 6.15 и HRI-ratio = 0.88



Combi-Elasto (Hitachi Arietta 850) – комбиниран метод за неинвазивна ултразвукова оценка на фиброза, стеатоза и активност



Combi-Elasto (Hitachi Arietta 850) – генериране на хистограма от strain графика



Return | Header | Prev. | Next | Basic | Graph | US Image | Output

W.Trace 22-07-2019

Patient Information
ID :
Name :
Sex : Birth Date : Age :
Height : Weight : Occupation :
<Comments>

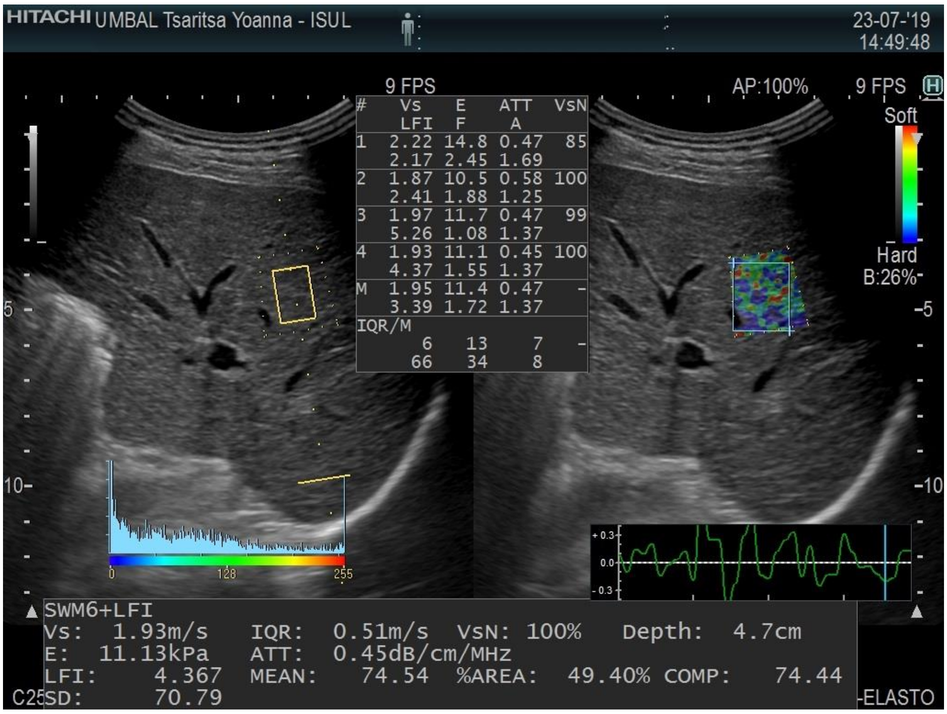
<Combi-Elasto>

	Vs	E	ATT	LF Index	F Index	A Index
Median	1.66 m/s	8.31 kPa	0.52 dB/cm/MHz	1.976	1.53	1.09
IQR	0.22 m/s	2.09 kPa	0.06 dB/cm/MHz	0.487	0.29	0.18
Mean	1.59 m/s	7.63 kPa	0.53 dB/cm/MHz	1.913	1.49	1.10
SD	0.13 m/s	1.25 kPa	0.04 dB/cm/MHz	0.513	0.30	0.20
IQR/Median	13 %	25 %	12 %	25 %	19 %	16 %

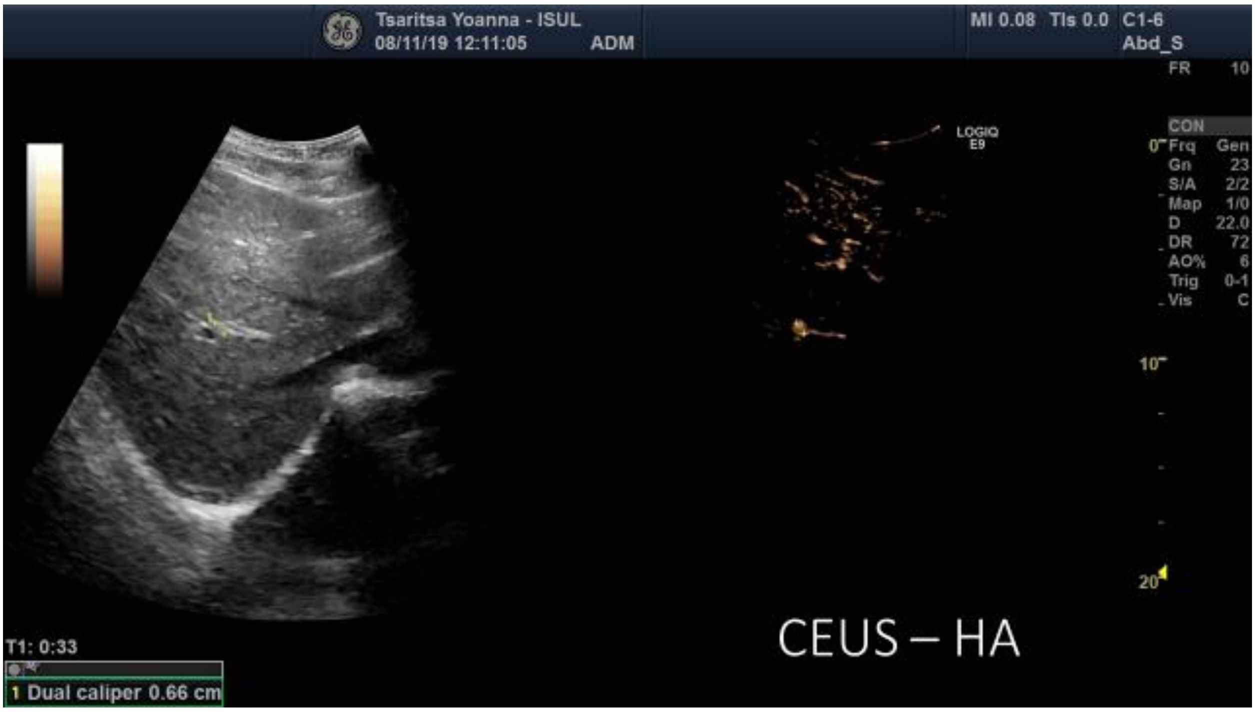
Success Rate 100 %

	Vs (m/s)	IQR (m/s)	VsN (%)	Depth (cm)	E (kPa)	ATT (dB/cm/MHz)	LF Index	F Index	A Index
1	1.73	0.49	100	4.2	8.96	0.52	2.064	1.56	1.31
2	1.67	0.61	98	3.9	8.36	0.49	2.412	1.74	1.24
3	1.39	0.21	100	4.6	5.81	0.51	2.538	1.36	1.07
4	1.46	0.37	100	4.6	6.36	0.52	0.917	0.85	0.67
5	1.45	0.27	100	4.6	6.31	0.60	1.887	1.49	1.07
6	1.66	0.49	93	4.2	8.26	0.56	1.767	1.41	1.09
7	1.70	0.35	100	4.2	8.65	0.49	2.138	1.81	1.28
8	1.67	0.42	100	3.9	8.35	0.58	1.577	1.66	1.10
9									
10									

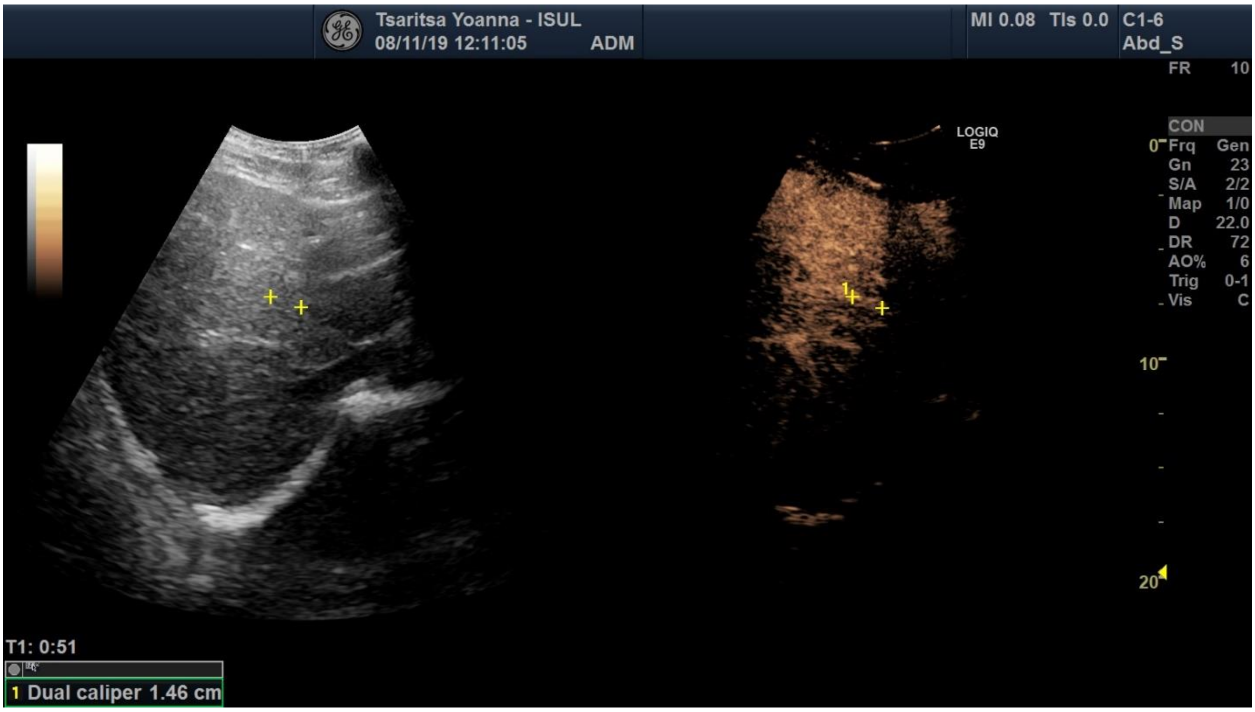
Combi-Elasto (Hitachi Arietta 850) – рапорт с медианите на pSWE (Vs в m/s, E в kPa), ултразвуковата атенюция ATT (dB/cm/MHz), strain хистограмата чрез LFI, F index и A index



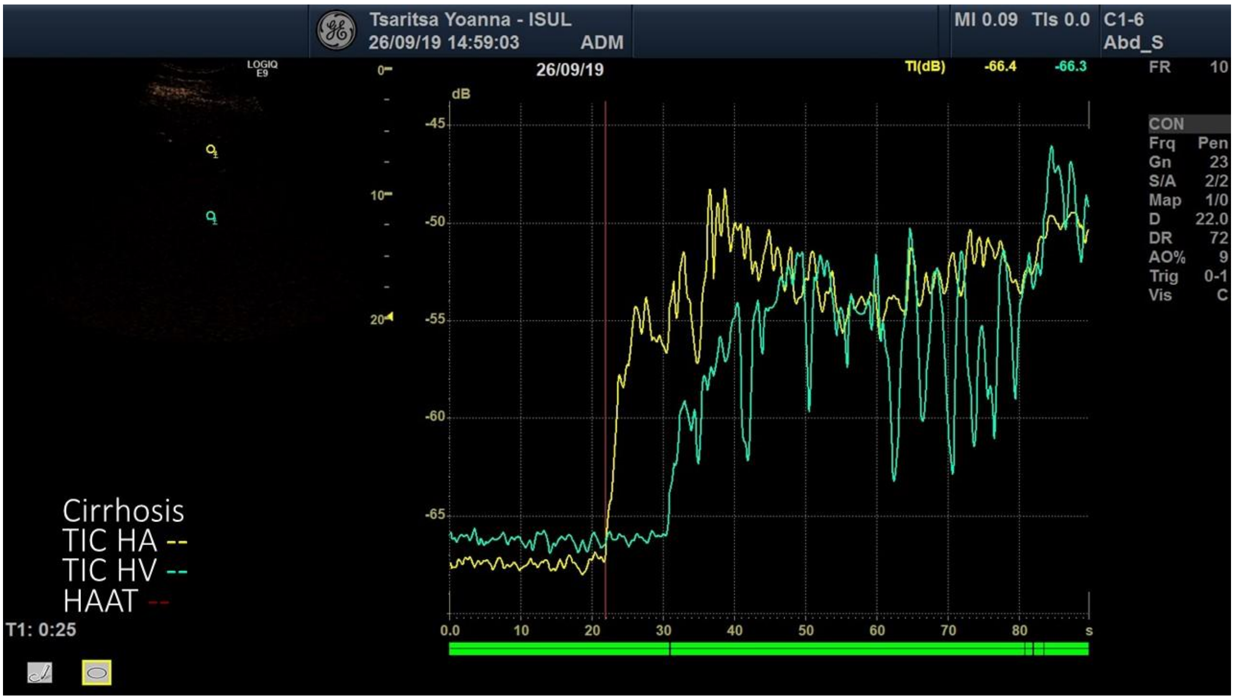
Изследване на пациент с HBV-цироза чрез Combi-Elasto (Hitachi Arietta 850): Vs 1.93 m/s, pSWE (E) 11.13kPa, LFI 4.37, ATT 0.45 dB/cm/MHz



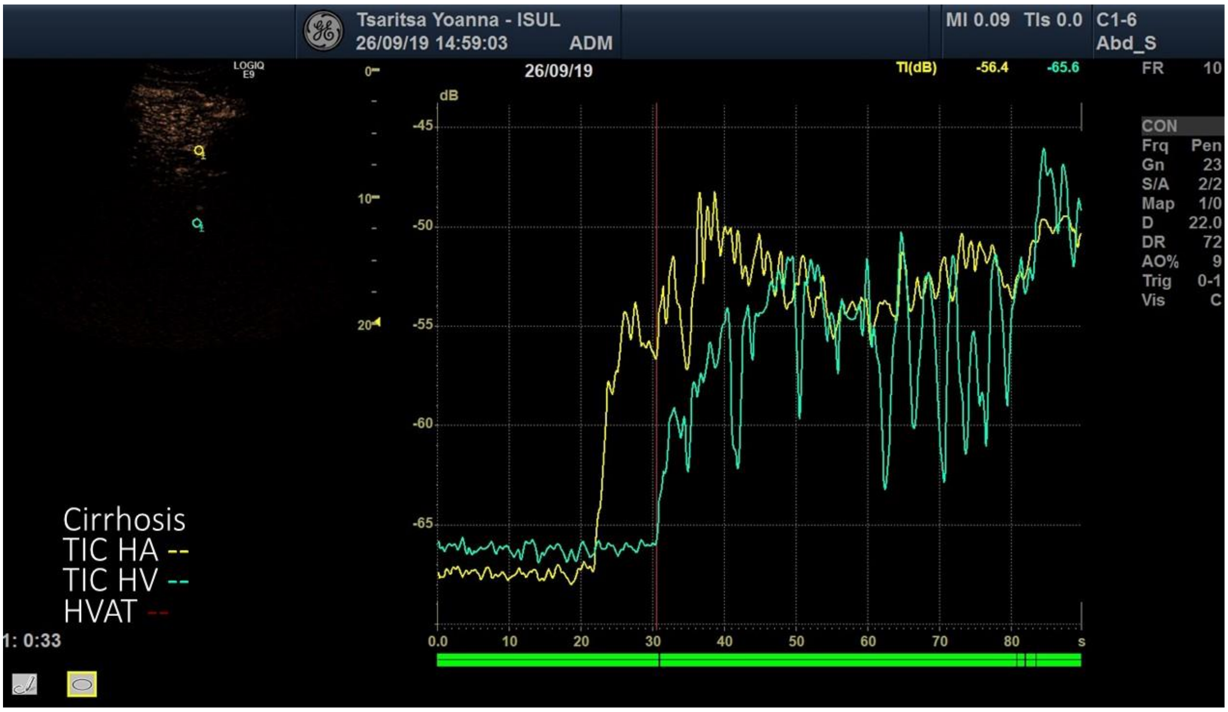
КУЕ (Logiq E9, GE) - използване на dual caliper за маркиране на a. hepatica propria преди TIC анализ



КУЕ (Logiq E9, GE) - използване на dual caliper за маркиране на v. hepatica media преди TIC анализ



КУЕ (Logiq E9, GE) - TIC анализ при цироза: TIC на a. hepatica propria (жълта крива), TIC на v. hepatica media (зелена крива), времето за достигане на контраст до a. hepatica propria (HAAT – hepatic artery arrival time; вертикална червена линия)



КУЕ (Logiq E9, GE) - TIC анализ при цироза: TIC на a. hepatica propria (жълта крива), TIC на v. hepatica media (зелена крива), времето за достигане на контраст до v. hepatica media (HVAT – hepatic vein arrival time; вертикална червена линия)

Публикации

1. Комитова Т., Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Герджикова, И. Терзиев. Двуизмерна Shear Wave еластография (2D-SWE) за оценка на фиброзата при пациенти с хроничен С-вирусен хепатит. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2020; 28(1), стр. 51-58
2. Комитова Т., Р. Митова, Й. Генов, Н. Григоров, А. Алексиев, Д. Попов, С. Ханджиев, Р. Цонев, Р. Балабанска, И. Иванова. Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб. Диагностичен и терапевтичен ултразвук, 2020; 28(1), стр. 3-11
3. Комитова Т., Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Павлов, К. Герджикова, Г. Танева, И. Терзиев. Оценка на чернодробната фиброза – ТЕ срещу чернодробна биопсия. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018; 26(2):57-64
4. Павлов К., Р. Митова, Й. Генов, Б. Владимиров, Т. Комитова, К. Герджикова, Д. Сотиров, П. Гецов, И. Терзиев, Н. Григоров. Primum non nocere - моноцентрично изпитване на безопасността на перкутанната MWA в лечението на пациенти с малигнени чернодробни тумори. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):49-56
5. Герджикова К., Й. Генов, Р. Митова, Т. Комитова, К. Павлов, Б. Владимиров, П. Гецов, И. Терзиев, М. Колева, Д. Сотиров. Екстрахепатални първични тумори при пациенти с HCV/HBV-асоцииран хепатоцелуларен карцином. Диагностичен и терапевтичен ултразвук 2018;26(2):65-72
6. Pavlov K., J. Genov, R. Mitova, B. Vladimirov, D. Sotirov, G. Taneva, I. Boeva, R. Hristova, T. Komitova, K. Gerdzhikova, Pl. Getsov, I. Terziev, N. Grigorov. Microwave ablation: monocentric results in treatment of liver malignancy. Comptes rendus de l’Académie bulgare des Sciences. C. R. Acad. Bulg. Sci.2020, 73 (2):271-281

Научни доклади (устни презентации)

1. Оценка на чернодробната фиброза – TE vs. чернодробна биопсия? Т. Комитова[1], Й. Генов[1], Р. Митова[1], Б. Владимиров[1], К. Павлов[1], К. Герджикова[1], Г. Танева[1], И. Терзиев[2] 1. Клиника по Гастроентерология 2. Отделението по патологична анатомия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ", МУ – София – IV Национален конгрес за млади гастроентеролози, Анатомична аудитория на МУ-София, 23-24 март 2018
2. Препоръки на EFSUMB за клиничното приложение на ултразвуковата еластография на черен дроб - Т. Комитова, Й. Генов, Р. Митова, Б. Владимиров, К. Павлов, К. Герджикова, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ", Медицински Университет – София – XXI Национален конгрес по ултразвук в медицината, Конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 13-16 септември 2018
3. Проект: Физични методи за стадиране на фиброзата при хроничните чернодробни заболявания – Т. Комитова, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ" – IV Национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 07-08 декември 2018
4. 2D-SWE при сърдечна недостатъчност – Т. Комитова[1], Е. Кинова[2], Б. Владимиров[1], К. Павлов[1], К. Герджикова[1], Л. Иванов[1], Р. Митова[1], Й. Генов[1] 1. Клиника по Гастроентерология 2. Клиника по Кардиология УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ", Медицински Университет – София – IV Национална конференция по хепатология, Национален дворец на културата, гр. София, 07-08 декември 2018
5. NAFLD – количествена неинвазивна оценка на стеатозата и чернодробната фиброза, Т. Комитова[1], Й. Генов[1], Р. Митова[1], Б. Владимиров[1], К. Герджикова[1], Л. Иванов[1] , И. Терзиев[2] 1.Катедра по Гастроентерология 2. Отделение по патологична анатомия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ", Медицински Университет – София – V Национален конгрес за млади гастроентеролози, Аула на СБАЛАГ "Майчин дом", гр. София, 29-31 март 2019

6. Национални правила и препоръки за провеждане на ултразвукова еластография на черен дроб - Т. Комитова, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Медицински Университет – София – XXII Национален конгрес по ултразвук в медицината, Конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 12-15 септември 2019
7. Неинвазивна оценка на вирусен хепатит С – настояще и бъдеще. Т. Комитова[1], К. Герджикова[1], Р. Митова[1], И. Терзиев[2], Б. Владимиров[1], Й. Генов[1] 1.Катедра по Гастроентерология 2. Отделение по патологична анатомия, УМБАЛ „Царица Йоанна - ИСУЛ”, Медицински Университет – София – XXII Национален конгрес по ултразвук в медицината, Конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 12-15 септември 2019
8. Комби-еластография в клиничната практика. Лектори: Т. Комитова[1], H. van Elst[2], 1. Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Медицински Университет – София 2. Product Manager Ultrasound Export, Hitachi Medical Systems Europe Holding – XXII Национален конгрес по ултразвук в медицината, Конгресен център на клуб Ривиера, к.к. Златни пясъци, 12-15 септември 2019
9. Контрастно-усилена ехография и портална хипертония – Т. Комитова, Р. Митова, Б. Владимиров, Й. Генов и съавт., Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Медицински Университет – София – V Национална конференция по хепатология „Портална хипертония”, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30 ноември 2019
10. Портосинусоидална болест – Т. Комитова и сътр, Клиника по Гастроентерология, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ”, Медицински Университет – София – V Национална конференция по хепатология „Портална хипертония”, Национален дворец на културата, гр. София, 29-30 ноември 2019