



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-ПЛОВДИВ

Д-р Мирослава Иванова Михайлова-Страшилова

**“Епидемиологични и клиничко-лабораторни
характеристики при пациенти с чернодробна цироза в
различните ѝ стадии”**

АВТОРЕФЕРАТ

На дисертационен труд

За присъждане на образователна и научна степен

“ДОКТОР”

Област на висше образование: 7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление: 7.1. Медицина

Докторска програма: “Гастроентерология”

Научен ръководител: Доц. д-р Иван Анастасов Лалев, дм

ПЛОВДИВ, 2025

Дисертационният труд е написан на 193 страници и е онагледен с 51 таблици и 97 фигури. Съдържа 1 приложение.

Библиографията включва 431 източника, от които 7 на кирилица и 424 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра: “Нефрология, хематология и гастроентерология” към МУ-Плевен, състоял се на 13.03.2025 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на....., от..... часа в зала.....

Материалите по защитата са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на МУ Плевен и на сайта на университета – www.mu-pleven.bg.

Състав на научно жури:

Външни членове за МУ Плевен:

1. Проф. д-р Борислав Георгиев Владимиров, дм
 2. Доц. д-р Петко Иванов Карагъзов, дм
 3. Доц. д-р Милко Божидаков Мирчев, дм
- Резервен член:
4. Проф. д-р Владимир Николов Андонов, дм

Вътрешни членове за МУ Плевен:

1. Доц. д-р Маргарита Димитрова Влахова, дм
 2. Доц. д-р Ваня Славчева Попова, дм
- Резервен член:
3. Доц. д-р Евгения Иванова Бързашка-Христова, дм

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

На кирилица

АЛАТ– Аланинаминотрансфераза
АСАТ–Аспартатаминотрансфераза
АТ–Аминотрасферази
АФ–Алкална фосфатаза
АХ–Алкохолен хепатит
АЧБ–Алкохолна чернодробна болест
АЧЦ–Алкохолна чернодробна цироза
ГГТ–Гамаглутамилтранспептидаза
НАМЧБ–Неалкохолна
мастно асоциирана чернодробна болест
ОБН–Остра бъбречна недостатъчност
ОЧН–Остра
чернодробна недостатъчност
ПБЦ–Първична билиарна цироза
ПКК–Пълна кръвна картина
ПСЕ–Портосистемна енцефалопатия
ФГС–Фиброгастроскопия
СЗО–Световна здравна организация
ХБН–Хронична бъбречна
недостатъчност
ХХВ–Хроничен хепатит В
ХХС–Хроничен хепатит С
ХРС–Хепаторенален синдром
ХЦК–Хепатоцелуларен карцином

На латиница

ALBI–Албумин/билирубин отношение
ANOVA–Analysis of variance
EASL–Европейска асоциация за
изучаване на черния дроб
Er–еритроцити брой
GFR–Glomerular filtration rate
Hb–Хемоглобин стойност
HRS-AKI–Hepatorenal syndrome –Acute
kidney injury
HRS-non AKI–Hepatorenal syndrome –
non Acute kidney injury
MCV–среден обем еритроцити
INR–International Normalized Ratio
Mean–Средна стойност на изследвания
показател
Minimal–Минимална стойност
Maximal–Максимална стойност
MELD Na–Модел за краен стадий на
чернодробната болест
Plt– Тромбоцити брой
Range–размах на изследвания показател
SD–Стандартно отклонение
на изследвания показател
WBC–Левкоцити брой

СЪДЪРЖАНИЕ:

Въведение.....	5 стр.
Цел и задачи.....	6 стр.
Материал и методи.....	7 стр.
Резултати и обсъждане.....	13 стр.
I. Демографска характеристика на изследваната популация.....	13 стр.
II. Зависимост между етиологията и стадия по Child-Pugh към момента на диагностициране.....	24 стр.
III. Честота на компликациите в изследваната популация и тяхната зависимост от стадия на заболяване по Child-Pugh.....	27 стр.
IV. Анализ на лабораторните резултати в изследваната популация и тяхната зависимост от тежестта на заболяване.....	34 стр.
V. Анализ на случаите с АХ наслоен върху цироза.....	62 стр.
Изводи.....	77 стр.
Приноси.....	80 стр.
Препоръки.....	81 стр.
Научни прояви свързани с дисертационния труд.....	83 стр.
Декларация за оригиналност.....	84 стр.

Номерацията на фигурите и таблиците в текста не съответства с тази от дисертационния труд.

ВЪВЕДЕНИЕ:

Чернодробните болести са 11-та водеща причина за смъртност в световен мащаб и са свързани с усложнения на чернодробната цироза, хепатоцелуларен карцином и хроничен вирусен хепатит. Нарастващото глобално разпространение на алкохолната зависимост и свързаните с нея чернодробни увреждания, както и НАМЧБ, представлява сериозен здравен и социалноикономически проблем. Според СЗО алкохолът е третият по значимост рисков фактор, увреждащ здравето, като рискът от развитие на зависимост и болестно състояние е генетично предопределен⁷. Той е отговорен не само за увреждане на черния дроб, но и за появата на други социално значими заболявания като хипертония, мозъчно-съдова болест, злокачествени процеси, психични и поведенчески разстройства. Проследяване през годините показва, че глобалната консумация на алкохол на глава от населението се е повишила от 5.5 l през 2005 г. до 6.4 l през 2016 г. и се очаква да нарастне допълнително до 7.6 l през 2030 г.¹⁵⁹. Според изчислен предиктивен модел към 2040 г. се очаква честотата на декомпенсираните алкохолни цирози да достигне 77%, а смъртността от тях – 17.5/100 000¹⁷⁸. НАМЧБ е най-честата хронична чернодробна болест в световен мащаб с глобална честота 32.4%³²². Приема се за водеща причина за т.нар. криптогенна цироза, като 75% от случаите се дължат на нея. Според прогнозни модели се очаква честотата на НАМЧБ да се удвои до 2030 г. спрямо изходното ѝ ниво от 2016 г.¹⁰⁶. През 2016 г. СЗО поставя глобална стратегия за премахване на хепатита до 2030 г. чрез профилактика, тестване и достъп до лечение, с цел постигане на 90% намаление на заболяемостта и 65% намаление на смъртността в сравнение с изходното ниво от 2015 г.²². Глобално намаляващото разпространение на хроничните вирусни хепатити, свързано с ваксинопрофилактика за хепатит В, както и широка достъпност до противовирусно лечение за ХХВ и ХХС, измества водещото им етиологично значение за развитието на чернодробна цироза. Тя е краен етап в протичането на чернодробната болест и е свързана с тежки инвалидизиращи усложнения, висока смъртност и скъпоструващо продължително лечение на лица в активна трудоспособна възраст. За клиничната изява на чернодробна недостатъчност е необходима загуба на 80–90% от функциониращия чернодробен паренхим. Установена е лоша корелация между хистопатологичната находка и клиничните прояви на чернодробната цироза. Нарича се „тихата болест“, тъй като болшинството от случаите са асимптоматични до настъпването на нейната декомпенсация.

Порталната хипертония е отговорна за клиничната манифестация, свързана с настъпилите усложнения: варици на хранопровода, асцит, хиперспленизъм, хепаторенален синдром и иктер. Наслагването на остра върху хронична чернодробна недостатъчност може да се наблюдава на всеки етап от протичането на болестта, като в болшинството от случаите е резултат от съпътстваща инфекция и тежък АХ. Липсата на симптоматика за дълъг период от време, както и наличието на специфичен психологичен профил на пациента с алкохолна зависимост, свързан с липса на критичност и осъзнаване на проблема, правят диагностиката трудна и късна. Използването на различни скъпоструващи методи за идентифициране на фиброзата с цел ранно разпознаване и превенция на цирозата (като фиброскан и еластография) в повечето случаи е труднодостъпно, поради лош социалноикономически статус на пациента и липса на сътрудничество от негова страна. Провеждането на инвазивни диагностични процедури в напреднал стадий от своя страна носи риск от възникване на усложнения. Осъществяването на чернодробна трансплантация, като единствен радикален метод за лечение на пациенти с чернодробна цироза в нашето съвремие, е все още „панацея“. Въпреки напредъка на медицинските познания през годините, е необходимо по-добро познаване на отклоненията в стандартните лабораторни кръвни и биохимични тестове, което е важно за идентифициране на тези случаи и тяхното проследяване. Всичко това налага търсене на относително прост и евтин подход за осъществяване на диагностициране и проследяване на пациента с чернодробна цироза, чрез използване на стандартни клинично-лабораторни и инструментални тестове, приложими в рутинната ежедневна практика.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

ЦЕЛ:

Да се проучат епидемиологичните и клинично-лабораторните характеристики при новооткрити хоспитализирани случаи с чернодробна цироза в различните ѝ стадии.

ЗАДАЧИ:

1. Да се анализират демографските характеристики на изследваната популация:

-по пол, възраст и етиология в общата циротична популация и да се определи зависимостта между тях;

- по пол, възраст и възрастови групи в популацията с чиста алкохолна етиология;

2. Да се анализира зависимостта между етиологичния фактор и установения стадий по Child-Pugh към момента на поставяне на диагнозата.

3. Да се анализира честотата на наличните компликации и тяхната зависимост от стадия по Child-Pugh към момента на поставяне на диагнозата.

4. Да се анализират промените в основните лабораторни показатели и тяхната зависимост от тежестта на чернодробната болест.

5. Да се анализират случаите с наслоен АХ върху цироза при участие на алкохол в етиологията ѝ:

- по демографските им характеристики;

- да се анализират стойностите на лабораторните показатели;

- да се сравни и оцени стойността на Child-Pugh, MELD Na и ALBI score при алкохолна етиология на цирозата и АХ;

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ:

МАТЕРИАЛ:

Изследването е осъществено в Клиника по гастроентерология към УМБАЛ “Георги Странски” Плевен ЕАД. Извършено е в съответствие с етичните норми, като използваните данни са изцяло анонимни. Обхванати са общо 361 новооткрити случая с диагноза чернодробна цироза на възраст над 18 години, хоспитализирани и лекувани в периода 01.01.2017 г.–31.12.2021 г. Проучването е едноетапно, изцяло ретроспективно, като анализът на получените данни е направен само въз основа първата регистрирана хоспитализация към момента на поставяне на диагнозата. Всички пациенти са потвърдени клинично посредством стандартни рутинни методи на изследване, без хистологична верификация. Изключени са лица с анамнеза за предшестващо документиране на заболяването, както и случаи с остър гастроинтестинален кръвоизлив (лекувани в хирургично отделение), които не са обект на изследването.

ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ:

1. Документален метод: Необходимата информация е събрана от болничните досиета на пациентите.

2. Анамнестични данни: за налични оплаквания, предхождащи и съпътстващи заболявания, приемани медикаменти, рискови фактори: алкохол и тютюнопушене.

3. Физикално изследване: обстойно изследване по органи и системи с оглед документиране на обективното състояние към момента на диагностициране.

4. Лабораторни изследвания (табл. 1):

Показател	Мерна единица	Референтна граница
Hb Лека анемия Умерена анемия Тежка анемия	g/L	130–180 <130 за мъже <120 за жени 100–80 за двата пола < 80 за двата пола
Er	$\times 10^{12}/L$	4.4–5.9
MCV Микроцитоза Нормоцитоза Макроцитоза	fl	82–96 <80 80–100 >100
Plt Лека тромбоцитопения Умерена тромбоцитопения Тежка тромбоцитопения	$\times 10^9/L$	150–400 150–100 100–80 < 80
WBC Левкопения Левкоцитоза	$\times 10^9/L$	3.5–10.5 <3.5 >10.5
АСАТ	UI/ml	0–40
АЛАТ	UI/ml	0–40
ГГТ	UI/ml	0–50
АФ	UI/ml	40–130
Албумин Без хипоалбуминемия С хипоалбуминемия	g/l	35–50 >35 <35
Общ билирубин Субиктер Иктер	$\mu\text{mol/l}$	< 21 21–50 >50
Директен билирубин	$\mu\text{mol/l}$	< 5
Урея	mmol/l	2.8–8.1
Креатинин	$\mu\text{mol/l}$	53–115
INR		0.8–1.1
Натрий	mmol/l	135–145

Без хипонатриемия		>135
Лека хипонатриемия		135–130
Тежка хипонатриемия		<130

Случаите с анемичен синдром са разпределени в зависимост от неговата тежест и според MCV [Stat Pearls [Internet] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545275/>]. Същите са без предшестващо документиране на кръвоизлив или хемотрансфузия в рамките на 1 година. Прие се условно изходна гранична стойност на серумен креатинин над 130 $\mu\text{mol/l}$, като мярка за документиране на отклонение в бъбречната функция поради липса на предшестващи данни. ХБН се прие при наличие на предишна анамнеза за хронично бъбречно заболяване, несвързано с чернодробната цироза, както и при случаи без предходна анамнеза, но с установена промяна в УЗД образа на бъбреци и/или съпътстващи заболявания, и/или лабораторни отклонения, предполагащи нейното наличие. За ОБН се прие обратимо или необратимо остро настъпило нарушение в бъбречната функция, без уточняване на преципитиращия фактор. ХРС се предположи в случаите с нормален УЗД образ на бъбреци, без предшестваща или текуща причина за бъбречна патология, с данни за напреднала чернодробна болест, беден уринен седимент, без протеинурия и хематурия от стандартно изследване на урината. Случаите с HRS-AKI и HRS-нон AKI според съвременната дефиниция не са разглеждани отделно поради липса на изследване на GFR при всички (свързано изцяло с ретроспективния дизайн на проучването, отчитащо се като недостатък), както и поради липса на предшестващи лабораторни данни уточняващи бъбречната функция, и последващо хронологично проследяване.

5. Серологични изследвания: HBsAg и Anti HCV. На всички положителни допълнителен PCR за установяване на вирусна репликация.

6. Имунологични изследвания: АМА при съмнение за ПБЦ.

7. Допълнителни изследвания: урина, стандартно цитологично и биохимично изследване на асцитна течност при осъществена парацентеза, микробиологични изследвания при налични показания.

8. Инструментални изследвания:

8.1. Абдоминална ултразвукова диагностика – оценката е извършена посредством конвенционален метод. Използвани са следните критерии: промяна в размера на черния дроб, ограничена подвижност, промяна в ехоструктурата, неравности на контура и промяна във формата, редукция на съдовата мрежа, диаметър на Vena portae и Vena lienalis, наличност или

отсъствие на огнищни лезии, двойна контурираност и задебеляване на стената на жлъчния мехур, наличие или отсъствие на спленомегалия, липса или наличие на асцит.

8.2. Горна гастроинтестинална ендоскопия – извършена на 263 лица при тяхната първа хоспитализация. Броят на ендоскопските изследвания е по-малък от общия брой случаи, включени в изследването, поради отказ от страна на пациентите или временни противопоказания за нейното осъществяване при първата им хоспитализация. Целта на извършеното ендоскопско изследване е установяване на наличие и размер на ЕВ към момента на поставяне на диагнозата. За улеснение в статистическата обработка при случаите с ЕВ е използвана модифицираната класификация на Roquet:

Таблица 2. Класификация на Roquet

I степен-малки	Варици, простиращи се точно над нивото на лигавицата
II степен-средни	Варици, проминиращи и заемащи една трета от диаметъра на лумена, които не могат да бъдат компресирани с въздушна инсуфлация
III степен-големи	Варици, проминиращи и заемащи до 50% от диаметъра на лумена и в контакт един с друг

9. Анализиране на получените клинично-лабораторни резултати:

9.1. Осъществено е стадиране на случаите посредством точковата система на Child-Pugh, като Child A, B и C.

Таблица 3. Child-Pugh класификация

Показатели:	1 точка	2 точки	3 точки
Асцит	липсва	умерен	напрегнат
ПСЕ	липсва	I-II степен	III-IV степен
INR	<1.7	1.7–2.2	>2.2
Албумин g/l	>35	35–28	<28
Общ билирубин $\mu\text{mol/l}$	<34	34–50	>50
Child A: 5–6т.- компенсирана болест			
Child B : 7–9т.- умерена декомпенсация			
Child C: 10–15т.- тежка декомпенсация			

9.2. Оценка на асцита е направена чрез физикално изследване и ултразвук, като липсващ, минимален, умерен и напрегнат.

9.3. Оценка на ПСЕ по общоприетата класификация по West-Haven:

Стадий I – Ориентиран за време и място пациент, но с леко забавен говор, атаксия, възможен флепинг тремор, забавяне на мисловната дейност и инверсия на съня;

Стадий II – Наличие на дизориентация, сомнолентност и невъзможност за изпълнение на ментални задачи, говор разбираем, несъответно поведение;

Стадий III – Подчертана сомнолентност или психомоторна ажитация, неразбираем говор, невъзможност за изпълнение на ментални задачи;

Стадий IV – Кома, със или без реакция на болково дразнение;

Не са осъществявани допълнителни неврофизиологични изследвания. При част от случаите е направен КАТ на главен мозък при постъпването им през спешно отделение поради наличието на коматозно състояние с оглед изключване на мозъчно съдов инцидент или травма, като причина за безсъзнателното състояние.

10. На всички е изчислен MELD-Na score с помощта на онлайн калкулатор по следната формула (<https://www.mdcalc.com/calc/10437/model-end-stage-liver-disease-meld?>):

Dialysis at least twice in the past week	No	Yes
Creatinine	Norm:	$\mu\text{mol/L}$ ↔
Bilirubin	Norm:	$\mu\text{mol/L}$ ↔
INR	Norm:	
Sodium	Norm:	mmol/L ↔

Result:
Please fill out required fields.

11. На всички с участие на алкохол в етиологията (общо 262 случая) и AX е изчислен ALBI score чрез използване на готов математически модел по формула (<https://www.wjgnet.com/10079327/full/v24/i39/4436.htm>):

ALBI-score
 $[\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{albumin (g/L)} \times -0.085]$
 ALBI grade is defined by the resulting score:
 Grade 1 ≤ -2.60
 Grade 2 > -2.60 to ≤ -1.39
 Grade 3 > -1.39

В зависимост от получения резултат случаите са разделени на три групи: ALBI 1: група с нисък риск; ALBI 2: група с умерен риск и ALBI 3: група с висок риск.

12. Определяне на съотношение ASAT/ALAT-index the Ritis – на всички е изчислено като абсолютна стойност и отделно класифициране на случаите със стойност <1 , >1 и >2 .

13. Диагностични критерии за алкохолен хепатит–персистираща алкохолна консумация над 6 месеца на повече от 50 g етанол дневно, поява на жълтеница при срок на абстиненция под 2 месеца, покачване на стойността на АСАТ над 50–400 UI/ml, ASAT/ALAT над 1.5 и стойност на общ билирубин над 50 $\mu\text{mol/L}$. За идентифициране на случаите с тежък АХ се избира прагова стойност на MELD Na >20 .

СТАТИСТИЧЕСКА ОБРАБОТКА НА ДАННИТЕ:

Данните са въведени и обработени със статистически пакет IBM SPSS Statistics 26.0 и Excel Statistics. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$. Изчислени са средните стойности и стандартни отклонения, както и максимална и минимална стойност на лабораторните показатели, и са определени техните зависимости от тежестта и стадия на заболяването. Приложени са следните методи:

1. Дескриптивен анализ: в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци по брой и %, разбити по групи на изследване.
2. Графичен анализ: за визуализация на получените данни.
3. Кростабулация: за търсене на връзка между категорийни признаци.
4. Fisher's exact test и Chi-square test (χ^2): за проверка на хипотези за наличие на зависимост между категорийни променливи.
5. Непараметричен тест на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk: за проверка на разпределението за нормалност.

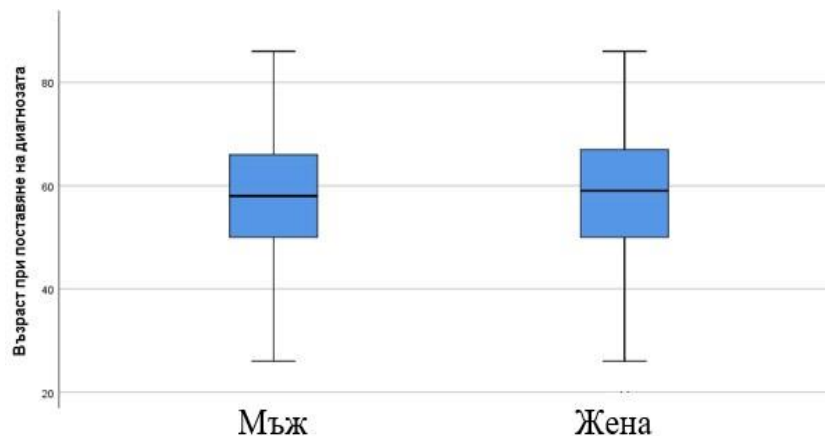
6. Mann-Whitney-U test: за сравняване на количествените разлики в стойностите на изследвания показател в две независими категорийни извадки при липса на нормално разпределение на изследваните показатели.
7. Krushkal-Wallis test: за сравняване на количествените разлики в стойностите на изследвания показател в две или повече независими категорийни извадки с еднакъв или различен размер при липса на нормално разпределение на изследваните показатели.
8. ANOVA: за определяне на разликите между три и повече несвързани групи, чрез определяне на средна стойност и стандартно отклонение на изследваните показатели при предполагаемо нормално разпределение на същите и за тестване на връзката между независима категорийна променлива и количествена зависима променлива.
9. ROC анализ (Receiver Operating Characteristic): за валидиране на диагностичната способност на изследвания показател, чрез определяне на неговата гранична стойност, чувствителност и специфичност.
10. Корелационен анализ (Pearson's и Spearman's corelation): за изследване на силата и посоката на вероятната зависимост между две независими количествени променливи, при липса на причинно-следствена връзка между тях.

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ:

I. Демографска характеристика на изследваната популация:

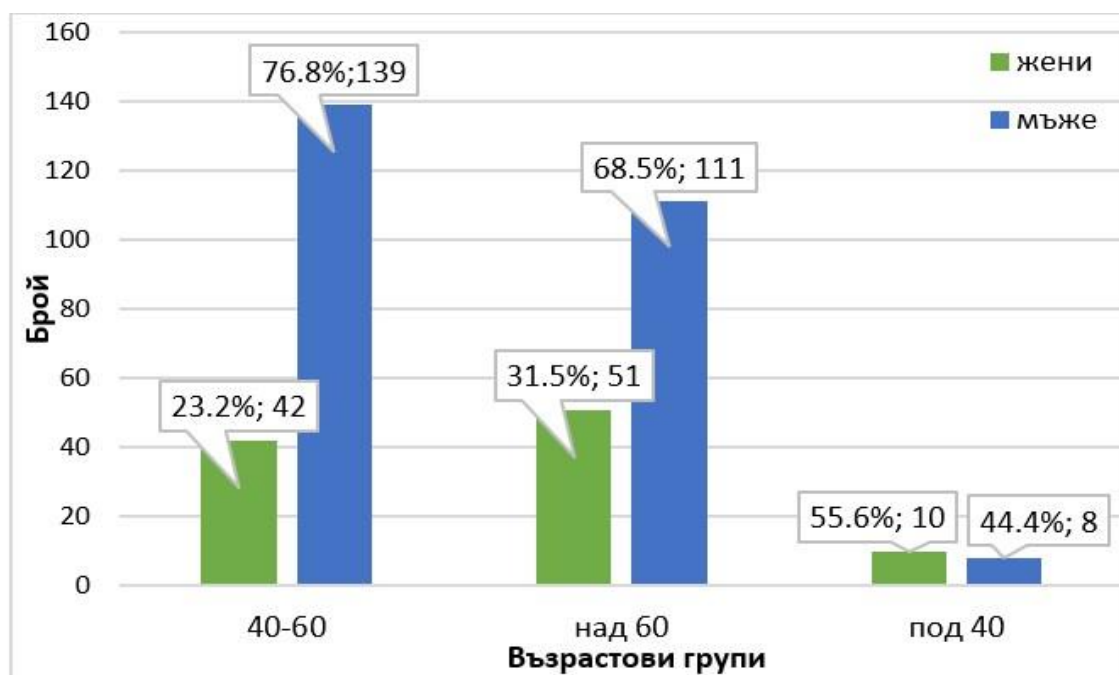
1. На цялата група:

От всички изследвани (N=361), 29% (N=103) са жени и 71% (N=258) мъже. Средната възраст към момента на диагностициране е 57.8 ± 11.4 г., без статистическа разлика между двата пола (Pearson Chi-Square test: 29.127, df 1, F .224, $p=.637$). Установи се широк възрастов диапазон на изява и при двата пола (жени: 26–86 г., Median 59.00; мъже: 20–86 г., Median 58.00), без значима разлика между тях, при нормално разпределение на изследвания показател (Kolmogorov-Smirnov: мъже: statistic .039, df 258, $p=.200$; жени: statistic .079, df 103, $p=.117$; Shapiro-Wilk: мъже: statistic .994, df 258, $p=.437$; жени: statistic .996, df 103, $p=.010$) (фиг.1).



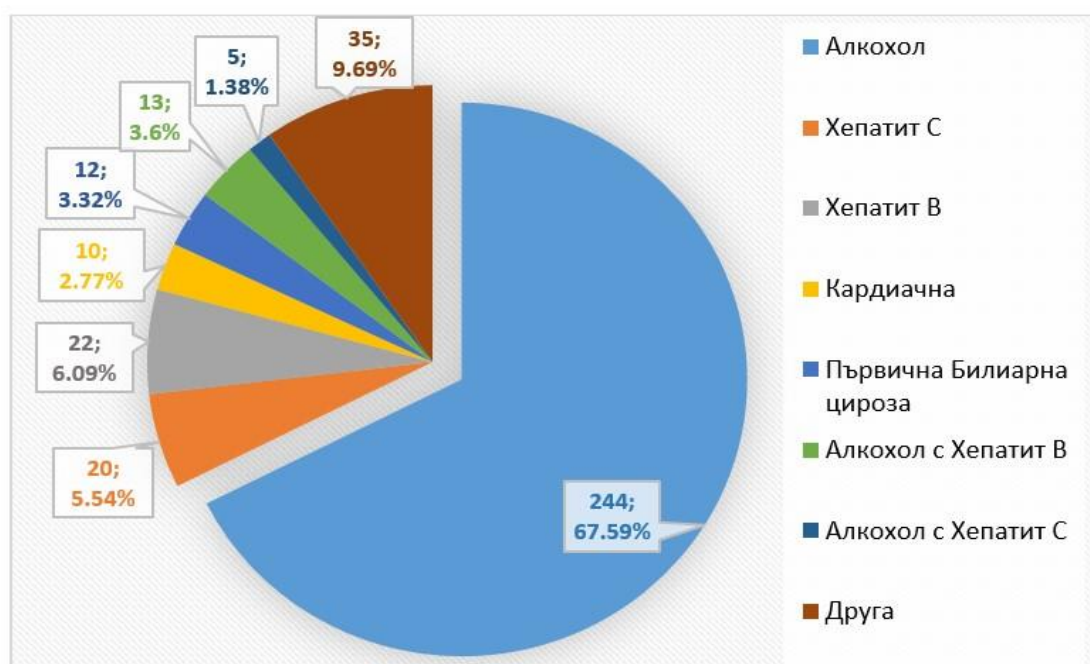
Фигура 1. Възраст при мъже и жени

Разпределението на случаите по възрастови групи показва основно засягане на активната възраст 40–60 г. (50%; N=181) и тази над 60 г. (45%; N=162), като общият дял на всички случаи на възраст над 40 г. заема 95% от цялата изследвана група. От всички мъже 96.8% са над тази възраст, а от жените 90.2%. Разпределението по възрастови групи в зависимост от пола показва, че при случаите над 40 г. и над 60 г. възраст значимо преобладават мъжете. В най-малобройната група под 40 г. (N=18) има лек превес на жените (N=10; 55.6%), без значима разлика между двата пола (Pearson Chi-Square test: 9.657, df 2, p=0.008) (фиг. 2).



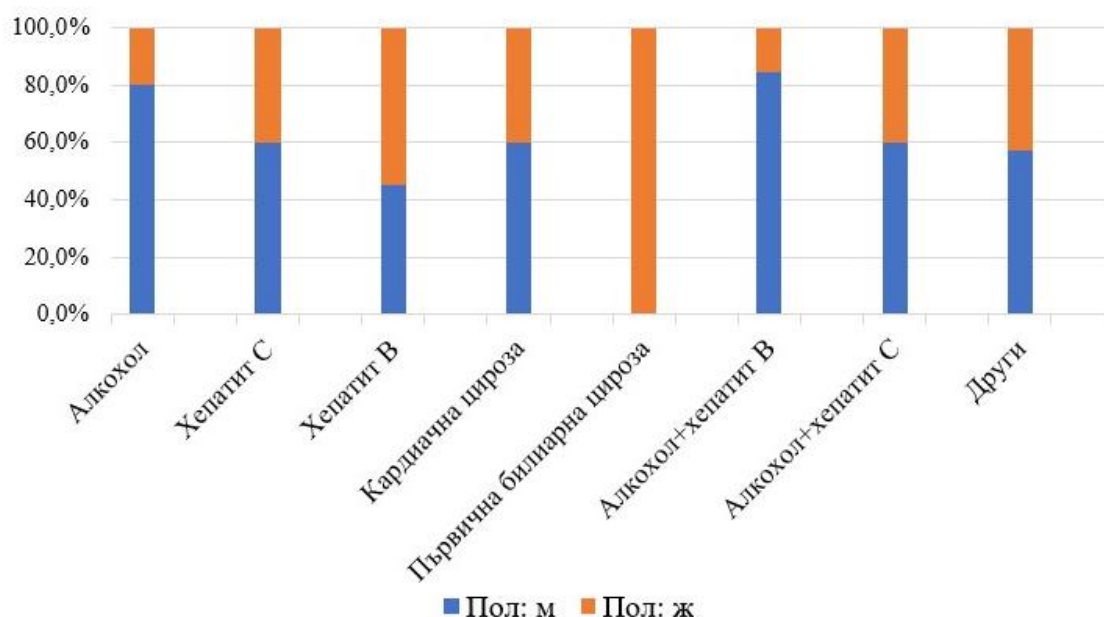
Фигура 2. Разпределение по възрастови групи

Чистата алкохолна етиология заема най-голям дял – 67.59% от всички изследвани. При комбинацията му с ХХВ и ХХС общият дял на алкохолно участие в етиологията в изследваната популация достига 72.57% (N=262) (фиг. 3).



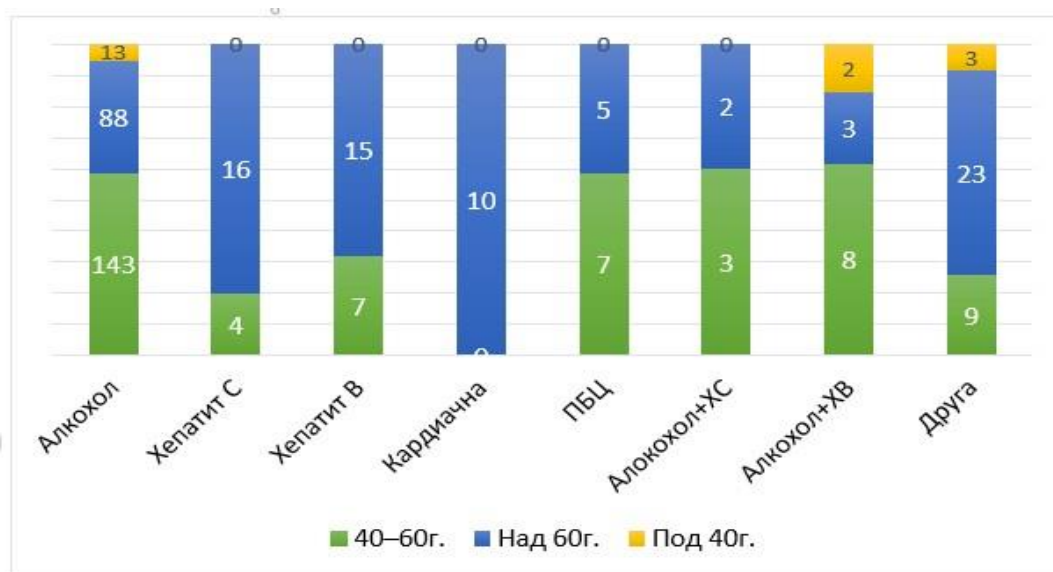
Фигура 3. Разпределение по етиология в изследваната група

Разпределението на случаите в зависимост от етиологията и пола показва сигнификантност, свързана с мъжкия пол и алкохолната етиология. От всички изследвани с чиста алкохолна етиология (N=244), 80.3% са мъже. При случаите на комбинация с хепатит В или С също преобладават мъжете. При чиста вирусна етиология липсва значима разлика между половете. Абсолютна сигнификантност, свързана с женския пол, се установи при ПБЦ – 100% (N=12). При случаите с кардиачна и друга етиология не се установи разлика между двата пола (Pearson-Chi square test: 53.634, df 7, p=.000) (фиг.4).



Фигура 4. Разпределение по пол и етиология

Алкохолната етиология преобладава и в трите възрастови групи, като основно е засегната активната възраст 40–60 г. и в по-малка степен тази над 60 г. При чиста вирусна етиология заболяването дебютира предимно след 60 г. и в значително по-малка степен между 40 и 60 г., за разлика от комбинирана такава с алкохол, при която изявата е в по-ранна възраст. Случаите с ПБЦ основно са над 60 г. и в по-малка степен над 40 г., като не се установи нито един под 40 г. Пациентите с кардиачна цироза са предимно над 60 г., а тези с т.нар. друга цироза показват известна хетерогенност с преобладаване на случаите над 60 г. Получените резултати потвърдиха наличие на сигнификантна връзка между горепосочените етиологични фактори и възрастовата изява на заболяването (Pearson Chi-square test: 49.548, df 14, $p = .000$) (фиг. 5).



Фигура 5. Разпределение по възраст и етиология

Обсъждане:

В световен мащаб заболяемостта и смъртността от чернодробна цироза е по-висока при мъжете с приблизително съотношение с жените 2:1, като са налице известни вариации в различните региони на света²⁰⁸. Получените от нас резултати потвърдиха засягане на мъжете в 71% от всички случаи, независимо от етиологичния фактор, което е в съответствие с профила от други страни по света. Средната възраст на изследваната от нас група е 57.8 ± 11.4 г., с широк диапазон на възрастова изява, без статистически значима разлика, свързана с пола. Нашите резултати показаха съответствие с предшестващо проведено глобално проучване, в което също е установен голям възрастов диапазон между 19 г. и 94 г., като отчетената средна възраст на нашата изследователска група е по-голяма от установената за световната популация (51.5 ± 10.7 г.). Възрастовата изява при нашите случаи е в съответствие с данни, получени за Европа, Северна и Южна Америка, и значимо се различава с тази от Африка и Азия, където заболяелите са значимо по-млади. Възрастовото разпределение показва, че най-често е засегната активната възраст 40–60 г. (50%) и над 60 г. (45%), което съвпада с данните от други проучвания. В нашето изследване 96.8% от мъжете и 90.2% от жените са на възраст над 40 г. Според проучване, проведено в Америка, 90% от мъжете и 87% от жените са над тази възраст, което е съпоставимо с нашите резултати. Високата заболяемост в активна възраст се свързва с високата честота на алкохолна злоупотреба сред мъжката популация.

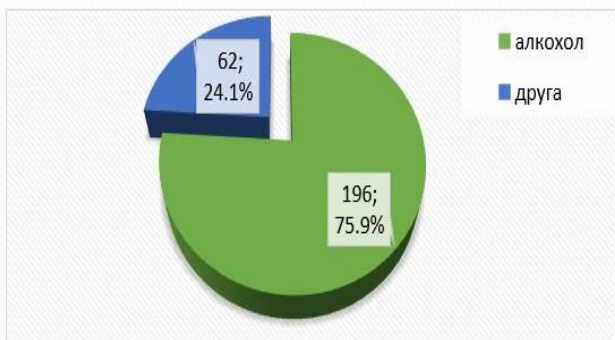
Установи се много ниска честота във възрастта под 40 г. (5%), което съвпадна с данни от проведено проучване в Швеция. Въпреки малкия брой на случаите в млада възраст, е преобладаващо засягането при жените и то предимно за сметка на алкохолната етиология, съответстващо на изследвания получени от Китай. Нашият резултат значимо се разграничава от други, където делът на диагностицираните под 40 г. е по-голям (20.22% и 14.28%) и основно е свързан с алкохолна етиология и засягане на мъжкия пол. Установено е, че алкохолът, като етиологичен фактор за развитие на чернодробна цироза, заема водещо място в Европа, следван от хроничната инфекция с вирусен хепатит²⁰⁸. При нашите пациенти също се потвърди водещата роля на чистата алкохолна етиология (N=244; 67.59%), следвана от ХХВ (N=22; 6.09%) и ХХС (N=20; 5.54%). Като се има предвид и комбинацията с алкохол, общият дял на вирусоносителство достигна 16.61%, което е относително ниско в сравнение с по-стари данни, изнесени за България към 2016 г., посочващи честота на цирозата от хепатит В около 18%, а на хепатит С около 16%. Към 2019 г. в световен мащаб случаите на цироза, причинена от хепатит В, са около 19.8%, а на хепатит С – 22.9%, като са установени големи географски различия. Ниската честота на разпространение на вирусната етиология в изследваната от нас група е в съответствие с очертаващата се тенденция, свързана с нейното намаляване в Европа. Обяснението на тези факти се дължи на повишената достъпност до ваксинация за хепатит В и по-широката достъпност до въведените програми за лечение на вирусните хепатити. Данните за Америка посочват 5% честота за хепатит В, което съответства на нашия резултат и значително по-висока за хепатит С (32%). В този аспект резултатите ни силно се разграничават от данните, получени за Азия и Африка, където е установена най-висока честота на вирусните хепатити при случаите с чернодробна цироза. В нашето изследване се установи много ниска честота на разпространение на ПБЦ, което е в съответствие с данните от други изследователи. Малкият брой пациенти в изследваната група не даде възможност за определяне на действителната ѝ честота в обществото. Налице е и относително ниска честота на кардиачната цироза, вероятно и поради рядката среща с тази патология, тъй като болшинството от случаите са лекувани по основната си диагноза от кардиолози. От друга страна, симптоматиката от страна на ГИТ остава на заден план, припокрита от проявите на сърдечносъдова недостатъчност. В световен мащаб честотата ѝ е от 1–2% за развиващите се страни и до над 10% в развитите страни.

Комбинираната етиология на алкохол с хепатит В или С се установи в много малък дял от нашите пациенти поради ниската честота на разпространение на вирусните хепатити у нас в сравнение с други проучвания, показващи значително по-висока такава. Не установихме нито един случай на чернодробна цироза с комбинирана вирусна етиология. Отчетохме висок дял с неустановена етиология на заболяването от 9.6%, което е в съответствие с изследване, проведено в Бразилия, където 9.6% от диагностицираните цирози са криптогенни. Резултатът значимо се разграничава от проучване в Швеция, където 14.5% са с неясна етиология, различна от НАМЧБ. Друго изследване в Исландия посочва само 6% случаи с неясна етиология, а в Америка едва 4% от чакащите трансплантация остават етиологично непотвърдени. Допуснахме възможността част от установените от нас криптогенни чернодробни цирози да са обвързани с т. нар. НАМЧБ и метаболитен синдром. Същият не е проучен в достатъчна степен при изследваната група лица, което отчетохме за недостатък поради ретроспективния дизайн на проучването. По литературни данни честотата на криптогенната цироза е 10%–30% в световен мащаб, като същата се асоциира основно с НАМЧБ²⁹⁴. При изследване на зависимостта между етиология и пол се потвърди, че при водещата алкохолна етиология в нашата група 80.3% от засегнатите са мъже, което съответства на резултати, получени по света. Не се установи значима разлика между двата пола при случаите с хепатит В и С, въпреки по-честото засягане на мъжете в групата с хепатит С. Обратно на нас, други изследователи установяват по-често засягане от хепатит С при жени, а от хепатит В при мъже. Изследвания в Америка показват по-ниска честота на разпространение на вирусната етиология сред жените като цяло. При случаите ни на чернодробна цироза с комбинация на алкохол и хроничен хепатит, засягането на мъжете е по-често. Това е потвърдено и от други автори, за разлика от чистите случаи с вирусна етиология. Абсолютна значимост при засягането на женски пол се установи при ПБЦ, като в нашата изследователска група няма регистриран случай при мъже. Заболяването е характерно за жените, като съотношението между половете варира в различните региони на света, но винаги в тяхна полза. Малкият брой случаи в изследваната група не даде възможност да се установи действителната честота сред мъжете, за разлика от проучване в Китай, което установява засягане в 14.2%. При кардиачна етиология на цирозата засягането на половете е пропорционално, въпреки литературните данни за по-честа асоциация с мъжкия пол. При т.нар. друга етиология има

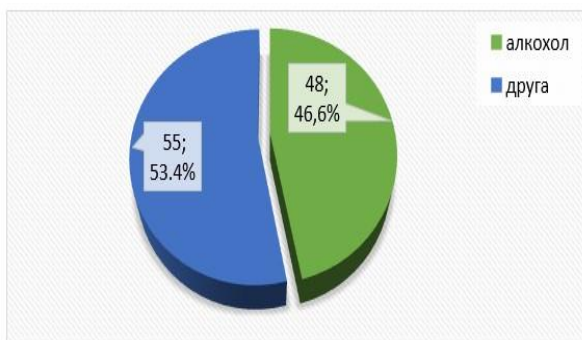
пропорционално засягане на двата пола, за разлика от проучване в Швеция, което показва по-висока честота сред мъжете. Определянето на зависимостта между възраст и етиология показва, че при алкохолна е преобладаващо засягането между 40–60 г. и в по-малка степен над 60 г. При чиста вирусна етиология дебютът е по-често след 60 г. и в значително по-малка степен между 40–60 г., и няма нито един случай при млади, без статистическа разлика между двата пола, за разлика от други изследователи, които установяват по-ранна възрастова изява при хепатит В. Случаите с хепатит С са с късен дебют на заболяването. Това съответства на изнесените данни от други изследователи, според които по-голямата част са на възраст между 50–70 г., което е свързано с дългия латентен период на протичане, определящ неговото късно диагностициране^{132,331,319}. При комбинация с алкохол изявата е в по-млада възраст, което е по-отчетливо при жените и също е в съответствие с чужди резултати. Причината за това най-вероятно се дължи на синергичното действие на етиологичните фактори. При ПБЦ засягането е предимно над 60 г. и в по-малка степен над 40 г., което е подобно на други проучвания. Не установихме нито един случай под 40 г. възраст, за разлика от изследване, проведено в Китай, където 5.4% попадат в тази група. Пациентите ни с кардиачна цироза са на възраст над 60 години, съответстваща на данните от литературата. Късната ѝ изява се свързва с дълготрайна предшестваща сърдечна патология, довела до декомпенсация на сърдечната функция с последваща изява на чернодробната патология. При т.нар. друга цироза възрастовата изява е хетерогенна, но с превалиране на тези над 60 години, като по литературни данни същата е по-често срещана при възрастни пациенти.

2.Епидемиологична структура на групата с чиста алкохолна етиология:

От всички мъже в цялата изследвана популация (N=258), при 75.9% (N=196) от тях се установи чиста етиология алкохол. От всички жени (N=103), при 46.6% също е налице чиста алкохолна етиология (фиг. 6, фиг. 7).

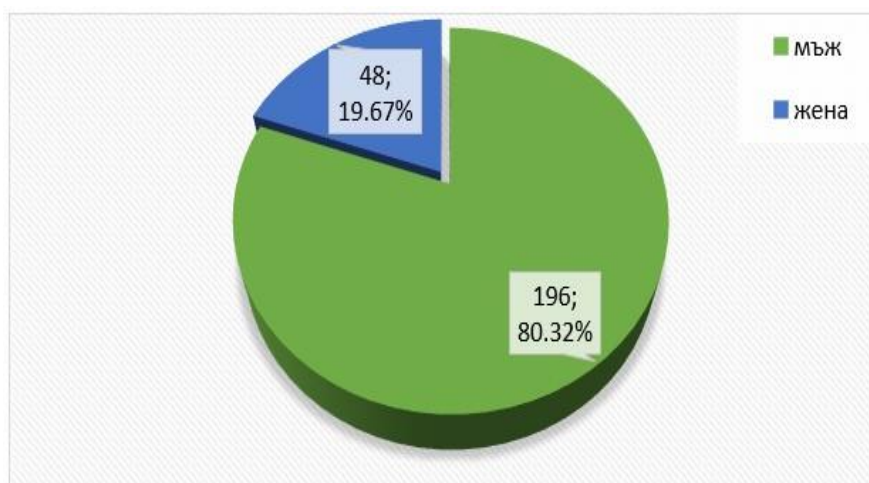


Фигура 6. Дял на мъжете с етиология чист алкохол



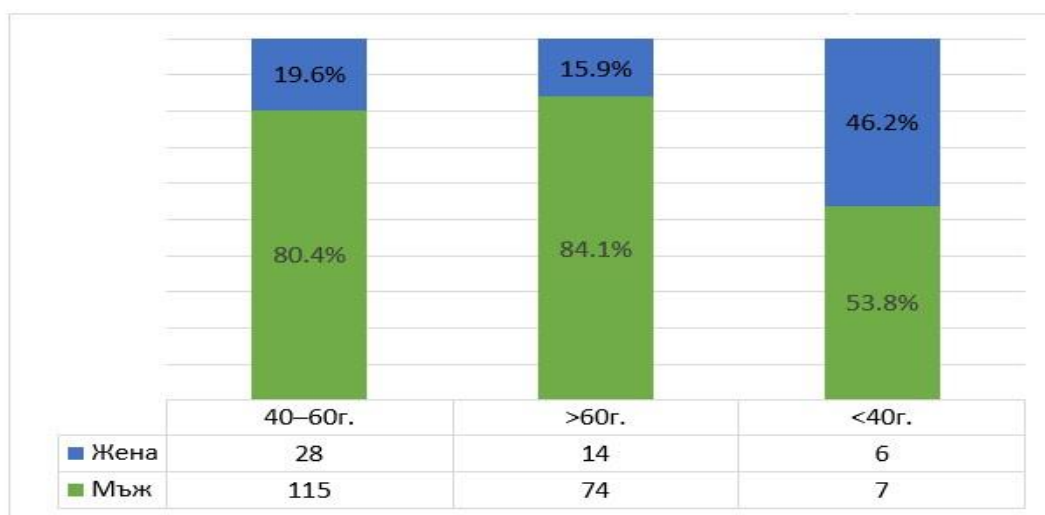
Фигура 7. Дял на жените с етиология чист алкохол

От всички с чиста етиология алкохол (N=244), 80.32% (N=196) са мъже и 19.67% (N=48) жени в съотношение между тях 4:1 (фиг. 8).



Фигура 8. Съотношение между мъже и жени

Средната възраст на изследваната група е 55.69 ± 10.418 г. (range: 26–83 г.) без статистически значима разлика между двата пола, като е съизмерима с тази на общата популация (Pearson Chi-square test: 298.300, df 1, F= 2.768, p= .097). Разпределението по възрастови групи показва, че при случаите над 40 г. значимо преобладават мъжете. Във възрастта под 40 г. липсва разлика между двата пола. От всички мъже (N=196), 58.7% (N=115) са на възраст 40–60 г., 37.8% (N=74) са над 60 г. и 3.6% (N=7) под 40 г. От всички жени (N=48), 58.3% (N=28) са на възраст 40–60 г., 29.2% (N= 14) са над 60 г. и 12.5% (N=6) са на възраст под 40 г. (Pearson Chi-square test: 6.559, df 2, p=0.038) (фиг. 9).



Фигура 9. Разпределение по възрастови групи

Обсъждане:

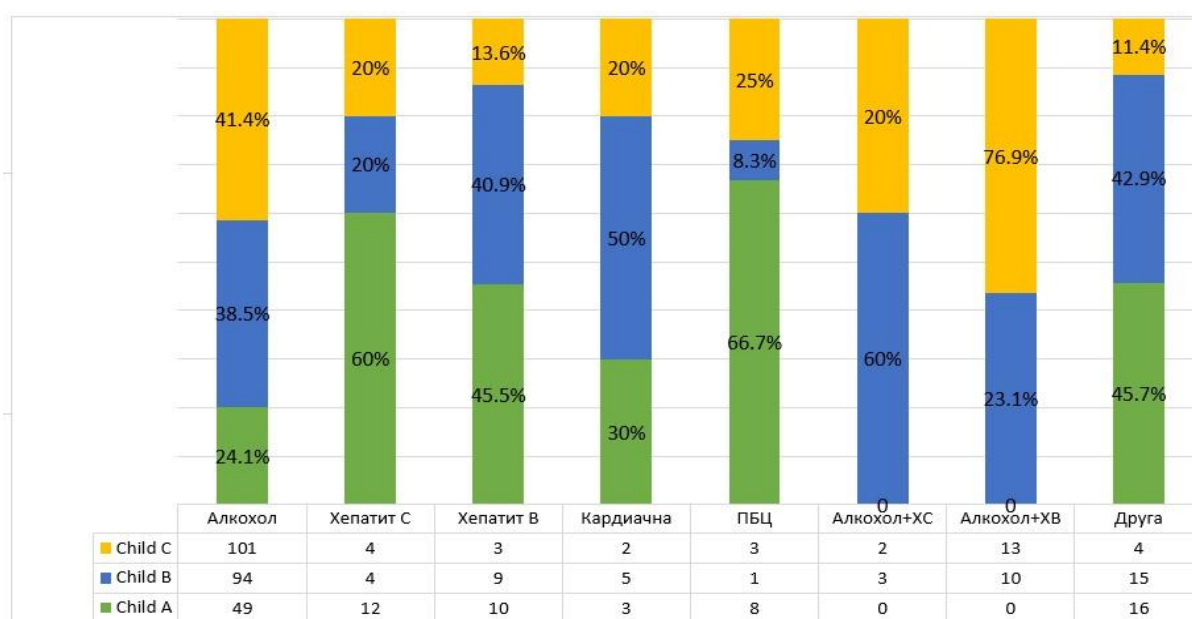
В нашето изследване се доказва, че преобладаващ дял от изследваните са с чиста алкохолна етиология – 68%. Получените данни са в съответствие с тези за други европейски страни, САЩ, Латинска Америка, както и с резултати от Индия и Китай. Същите се различават значимо от други региони с установена ниска честота, което е свързано с географското им местоположение и религия. В сравнение с по-стари данни, изнесени за България към 2009 г., когато този дял е бил около 43%, понастоящем се очертава тревожна тенденция, свързана с нарастването на дела на алкохолната етиология в циротичната популация. При 75.9% от всички мъже в изследваната група се установи чиста алкохолна етиология, а при жените – в 46.6% от тях. По данни на СЗО към 2018 г. 77.8% от мъжката циротична популация по света се дължи на алкохол, а при жените този дял е 57.3%³⁷². Резултатите са подобни на получените от други европейски страни, като делът на засегнатите жени в нашата група е по-малък. Според глобално световно проучване съотношението между мъже и жени варира в различните географски райони, но винаги с превалиране на мъжкия пол от 1.5:1 до 5.2:1, като най-голямо е установено в Тропическа Латинска Америка, Океания и Източна Азия, а най-ниско в Африка, Северна Америка и Индианска Латинска Америка⁴²⁶. За Европа същото е от 1.9 : 1 до 2.9 : 1. В нашата изследвана популация с алкохолна етиология то е приблизително 4:1, което е над установеното за Европа. Подобен резултат е получен при проучване на циротичната популация в Сърбия, където мъжете са 89.45%, а жените 10.55%. Установената възрастова изява при алкохолна етиология за Европа и Америка е между 45 г. и 64 г., средно около 53 г., като нашите

данни показаха съответствие с нея: 55.69 ± 10.41 г. Същата е съизмерима с тази на общата популация и с много широки възрастови граници. Не се установи разлика във възрастовата изява между мъжете и жените при нашите пациенти, което е потвърдено и от други автори. Нашите резултати са подобни на получените от Сърбия и Румъния, докато в други европейски страни, като Швеция, Италия и Германия, заболялите са по-възрастни. Относително възрастна е и популацията в Япония – 68.1 г. Нашите данни значимо се различават от получените за Китай (38–48 г.) и Индия (47.75 г.), посочващи изява в значимо по-млада възраст. Най-голям дял от нашите случаи са на възраст над 40 г. и при двата пола с преобладаване сред мъжете, което е потвърдено и в други изследвания. Получените данни се разграничават от други (Италия и Германия), където основният дял от случаите е при възрастни над 60 г. В нашата група само 5.3% от изследваните са на възраст под 40 г., като 53.8% от тях са мъже и 46.2% жени. Резултатът показва относително висок дял на засягане при младите жени. В друго изследване е установено, че 6.3% от изследваните са на възраст под 40 г, като 48.7% от тях са жени, което е съизмеримо с нашите данни. Проучвания в Китай също отчитат нарастващ дял на жените с алкохол във възрастта под 40 г. В изследваната група пациенти се установи ниска честота на комбинация на алкохол с хепатит С (1.9%) или хепатит В (4.96%). Причината за това се обяснява с ниската честота на разпространение на вирусните хепатити като цяло. Глобалното разпространение на хепатит С инфекцията в общата популация е около 0.5%–2%. Сред злоупотребяващите с алкохол честотата е значително по-висока (2.1% –51%), като средното ѝ глобално разпространение е около 16.32% и е значително по-ниско при липса на хероинова намеса (6.6%). Установено е, че 10%–14% от цирозите в САЩ са с асоциирана алкохолна и хепатит С етиология и са основна индикация за чернодробна трансплантация²⁷⁹. Според системен мета-анализ честотата на носителство на хепатит В е 0.7%–6.2% глобално, като най-ниска е в Северна и Южна Америка и най-висока в Западен Пасифик, по доклад на СЗО от 2018 г. В популацията с алкохолна злоупотреба разпространението на хепатит В достига 20%. Установено е много ниско разпространение на австралийски антиген в Европа – средно 0.9%, като в групата с цироза от алкохол честотата на В инфекцията варира от 9 до 47%, средно 32%²³⁴. Получените от нас резултати се доближават до данни, получени и от други изследователи, като същевременно се разграничават от други, посочващи

значимо по-голяма честота на разпространение. Получените разлики са свързани с различната честота на алкохолна злоупотреба, както и с ендемичния профил на разпространение на вирусните хепатити в сравняваните популации.

II. Зависимост между етиологията и стадия по Child-Pugh към момента на диагностициране:

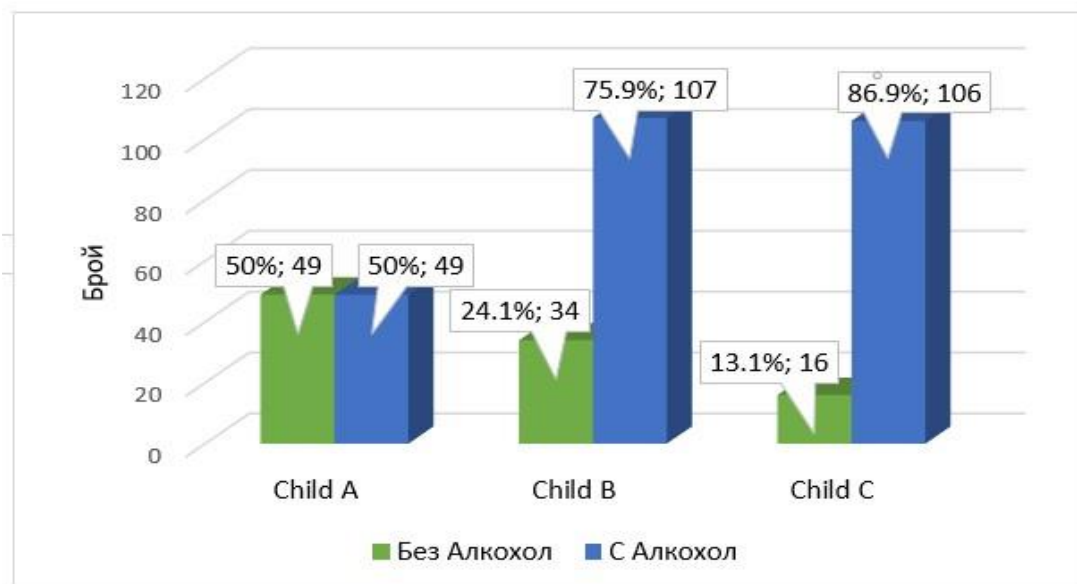
Разпределението на пациентите в цялата изследвана популация (N=361) показва, че в Child A са 27% (N=98), в Child B 39% (N=141) и в Child C 34% (N=122), като общо в Child B и C са 73% от всички изследвани. С нарастване на стадия по Child делът на случаите с чиста етиология алкохол във всяка група нараства, като от всички в Child B (N=141), 66.7% (N=94) и от всички в Child C (N=122), 82.8% (N=101) са с чиста алкохолна етиология. (Pearson Chi-Square test: 56.444, df 14, p=.000) (фиг. 10).



Фигура 10. Разпределение на случаите по Child в зависимост от етиологията

От всички с присъствие на алкохол в етиологията (N=262, 72.57%) в Child C са 40.5% (N=106). От всички без алкохол в етиологията (N=99, 27.4%) в Child C са 16.2% (N=16). Общата честота на случаи в Child B и C в алкохолната група достигна 81.3%, за разлика от групата без алкохол, където същата е 50.5%. Полученият резултат показва зависимост между

алкохола, като етиологичен фактор и високия Child-Pugh клас при нашите пациенти към момента на тяхното диагностициране (Pearson Chi-Square test: 38.423, df 2, $p=.000$) (фиг. 11).



Фигура 11. Разпределение на случаите по Child в популацията със и без алкохол в етиологията

Обсъждане:

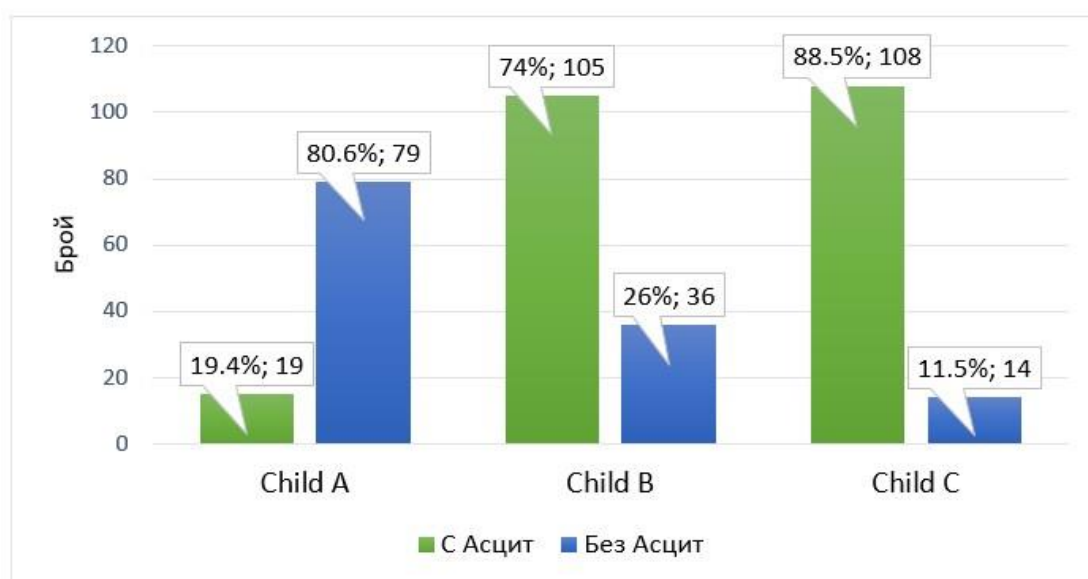
В нашето изследване се установи относително висок дял на декомпенсирани случаи в общата циротична популация, като в Child C са 34% от всички изследвани лица, а общо в Child B и C – 73%. В популацията с чиста алкохолна етиология делът на случаите в Child C е по-голям, което е свързано с тяхното късно диагностициране. Проучванията показват, че стадираните в Child C са обвързани с висока честота на рехоспитализации до 30-ия ден, бъдещи нови декомпенсации и смъртност. В изследване, проведено в Америка, е констатирано, че 43% от хоспитализациите с диагноза чернодробна цироза са спешни поради настъпили декомпенсационни събития. Дебют с декомпенсация в 71% от случаите към момента на диагностициране е обвързан предимно с алкохолна етиология в проучване, проведено в Скандинавия. Получените от нас данни са съпоставими и с друго изследване, в което делът на пациентите в Child B и C е съответно 37% и 45.6% при установена чиста алкохолна етиология в 85.5% от тях. Според Schwarz M et al. в изследване на кохорта от 476 пациента делът на декомпенсирани цирози към момента на тяхното диагностициране е 50%, при дял на

алкохолната етиология в 44.3% от тях. Този резултат се разграничава от нашия, който показва по-голяма честота на декомпенсации при наличен по-висок дял на алкохолна етиология в 72.57% от изследваните. Получените данни значимо се разграничават и от проучване на циротичната популация в Корея, с установена водеща вирусна етиология, като случаите в Child C са едва 9.4%. Независимо от този факт, основният дял от тях е с алкохолна етиология. Друго мащабно изследване в Америка върху 9261 пациента показва, че 34% от новооткритите цирози са декомпенсирани, а при алкохолна етиология този дял е 40.2%. Подобни резултати посочват и други автори (40.4%, 42% и 47%), което е съпоставимо с нашите. При разглеждане на популацията с алкохол самостоятелно и в комбинация с ХХВ и ХХС при общо 262 (72.57%) пациенти, делът на декомпенсациите е значимо по-висок и достига 81.3%, което е в съответствие с глобално проучване от UK Biobank, в което 83% от всички с алкохолно участие в етиологията са диагностицирани късно. От всички стадираните в Child C (N=122; 34%) в общата циротична популация (N=361), 86.9% от тях са с алкохол в етиологията, като разпределението им показва, че с нарастване на стадия по Child се увеличава делът на алкохолната етиология във всяка група, съответно 18.7% за Child A, 40.8% за Child B и 40.5% за Child C. Данните са в известно съответствие с други изследвания, които установяват, че 60% от стадираните изходно в Child C са с алкохолна етиология при установено от тях разпределение за Child A: 15%, Child B: 25% и Child C: 60%. Сравняването между чистата вирусна етиология и комбинираната такава с алкохол показва, че чистите случаи са предимно компенсирани, за разлика от комбинираните, които са предимно декомпенсирани. При тях не се установи нито един случай в Child A, като тези резултати съответстват на получените от други автори. От диагностицираните с ПБЦ преобладаващ дял са с компенсирано заболяване (66.7%), което е в известно съответствие с данни от проучване в Швеция, кедето същите са 84%. Друго изследване на популацията с автоимунна генеза на цирозата в Китай доказва също ниска честота на хепатални декомпенсации при нейното откриване. При кардиачна етиология на цирозата не се установи зависимост, свързана с тяхното диагностициране, поради малкия брой на включените лица. При т. нар. друга етиология, същите се представят предимно компенсирани, като е възможно част от тях да са с т. нар. НАМЧБ, които са недостатъчно проучени от нас.

III. Честота на усложненията в изследваната популация и тяхната зависимост от стадия на заболяване по Child-Pugh:

1. Асцит:

От всички 361 пациенти към момента на диагностициране асцит се установи при 64.5% (N=232), а при 35.5% (N=127) липсва. От всички с асцит (N=232), напрегнат има при 63% (N=146), умерен при 22% (N=51) и минимален при 15% (N=35) от случаите. С нарастване на стадия по Child се увеличава честотата на асцита в проучваната популация, като от всички в Child C (N=122) при 88.5% (N=108) от тях се установява такъв (фиг. 12).



Фигура 12. Разпределение на случаите със и без асцит по Child

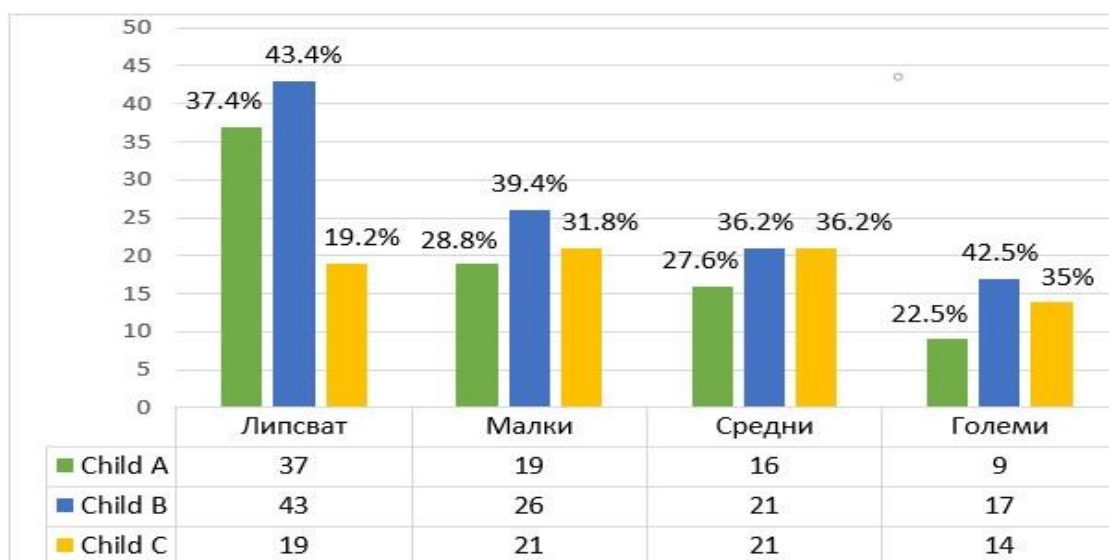
Разпределението в зависимост от появата и количеството на асцита показва, че с нарастване на стадия по Child се увеличава значимо, както честотата на случаите с асцит, така и неговото количество. Преобладават тези с напрегнат асцит в 40.4% от цялата изследователска група, като при 63.1% (N=77) от стадираните в Child C има напрегнат асцит (Pearson Chi-square test: 139.724, df 8, p =.000) (фиг. 13).



Фигура 13. Разпределение на случаите с асцит в зависимост от неговото количество в трите стадия по Child

2. Езофагеални варици:

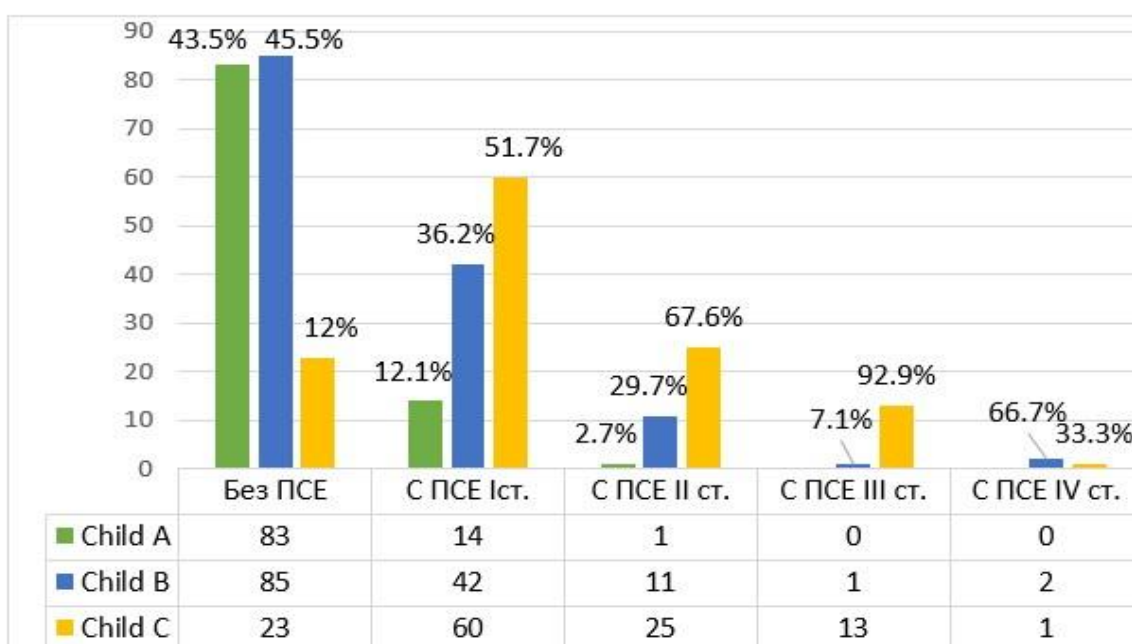
От всички с осъществена ФГС (N=263), ЕВ се установиха при 62.4% (N=164), независимо от тяхната големина и стадия по Child. Преобладават случаите с малки варици (N=66; 42.4%), независимо от стадия, докато големите се асоциират предимно с Child В и С. При 74.7% (N=56) от стадираните като Child С се установиха варици, а в Child А при 54.3% (N=44) от тях. Въпреки установените разлики, липсва строга зависимост между тяхната поява, размер и стадия по Child. (Pearson Chi-Square test: 8.158, df 6, $p=0.22$) (фиг. 14).



Фигура 14. Разпределение на случаите с ЕВ в трите стадия по Child

3. Портална енцефалопатия:

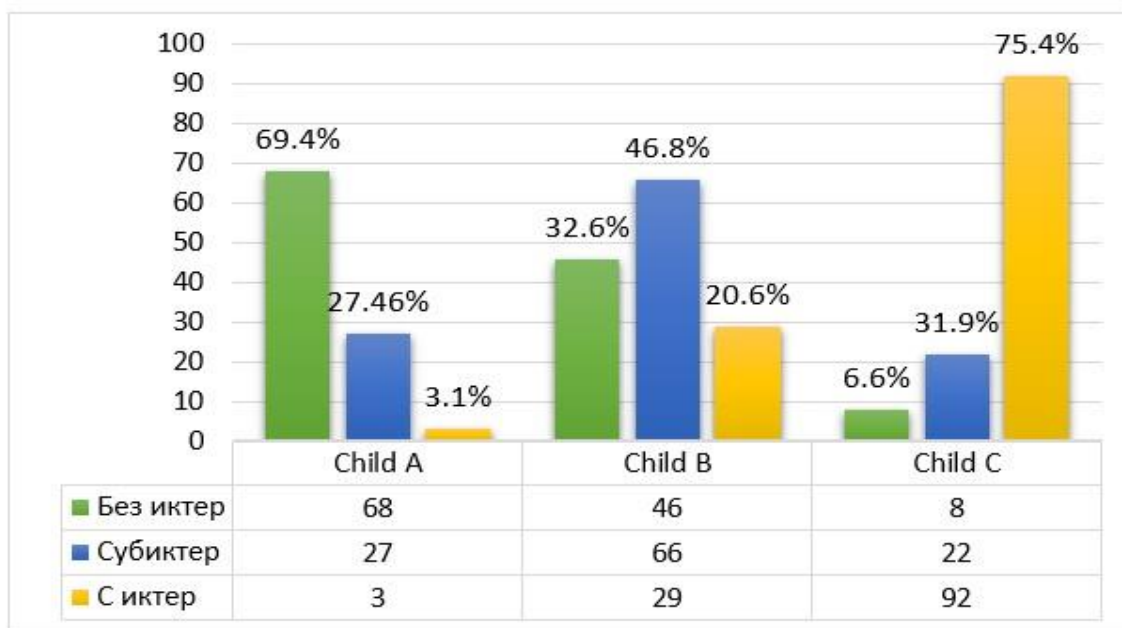
От всички изследвани общо 361 пациента при 47% (N=170) се установиха прояви на ПСЕ независимо от нейната степен и стадий на заболяване. ПСЕ I ст. е преобладаваща в изследваната популация при 32.1% или 68.23% (N=116) от всички с налична (N=170), като най-голям дял от тях са в Child C (N=60; 51.7%). Не се установи нито един случай на чернодробна прекома и кома в Child A. Потвърди се зависимост между появата и тежестта на ПСЕ и стадия по Child (Pearson Chi-square test: 112.655, df 8, p=.000) (фиг. 15).



Фигура 15. Разпределение на случаите с ПСЕ в трите стадия по Child

4. Иктер в изследваната популация:

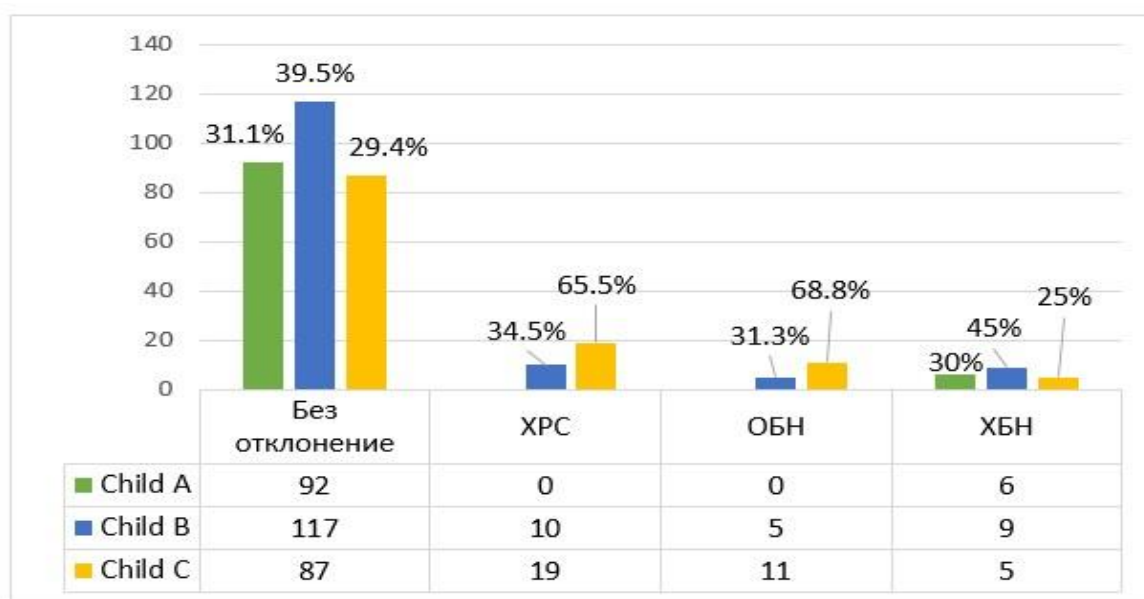
От всички изследвани (N=361), иктер се установи при 34.3% (N=124) от тях. С нарастване на стадия по Child се увеличава честотата на наблюдавания иктер, като в Child C е наличен при 75.4% от случаите. Резултатът потвърди значимост между нарастващата стойност на общия билирубин и стадия по Child (Pearson Chi-square test: 176.968, df 4, p = .000). (фиг. 16).



Фигура 16. Разпределение на случаите с иктер по Child

5. Отклонения в бъбречната функция:

От всички изследвани 361 пациента се установи, че при 82% (N=296) липсват отклонения в бъбречната функция, а при 18% (N=65) има такива, независимо от техния характер и стадий на заболяване. Разпределението в зависимост от наличието и вида на отклонението в бъбречната функция и стадия по Child показва статистически значима разлика между изследваните групи. ХРС е с най-голяма честота (N=29; 8%), като най-голям дял от случаите (N=19; 65.5%) са в Child C и нито един в Child A. От всички с ОБН (N=16; 4.4%), най-голям дял (N=11; 68.8%) са в Child C и нито един в Child A. ХБН има при 5.5% (N=20) от изследваните, които са пропорционално разпределени в трите стадия по Child. Потвърди се, че бъбречните отклонения значимо се свързват декомпенсацията на заболяването (Pearson Chi-square test: 31.142, df 6, p= .000) (фиг. 17).



Фигура 17. Разпределение по Child в зависимост от бъбречната функция

Обсъждане:

Появата на асцит е най-често наблюдаваното усложнение при чернодробна цироза, което се установи и в нашето изследване при 64.5% от случаите. Данните, получени от нас, са в съответствие с други изследователи, които посочват различна честота в проучваните от тях популации (50.5%, 54.8%, 64.18% до 72.3%). При 5%–10% от компенсирани цирози годишно се появява асцит, което е свързано с намалена продължителност на живота, като 50 % от засегнатите умират в следващите две години, а 80 % до 5 години от появата му¹⁰⁸. В нашето изследване се потвърди зависимост, между неговата поява, количество и стадия по Child, което е в съответствие с други проучвания. Преобладават случаите с напрегнат асцит, свързан с висок Child клас, като проява на късна декомпенсация и лоша прогноза на заболяването. Според други проведени изследвания, появата въобще на асцит, а не неговото количество, е свързана с нарастващ Child-Pugh score. Езофагеалните варици като белег за прогресия на порталната хипертония се проявяват клинично с кръвоизливи от горния гастроинтестинален тракт. В изследваната от нас група 62.4% имат такива, като в Child C са 74.6% от тях. Установената им средна честота е около 50% с варибилност от 40% до 85%, свързана с нарастване на стадия от Child A към Child C²⁴⁵. В редица проведени проучвания от други автори е посочвана различна честота на ЕВ в изследваните от тях популации (39.5%, 57.4%, 77.7% до 90.6%). Получените разлики са обвързани с характеристиките на сравняваните

групи, като в тези с малка честота доминират случаите с компенсирано заболяване, а при тези с голяма изследваните пациенти са основно в Child B и C, с установена значимост по отношение на тяхната поява и стадия на заболяването. Малките варици преобладават в изследваната от нас група в 40.2% от случаите, без статистически значима разлика спрямо стадия по Child. Резултатът е в съответствие с друго изследване, където установената им честота също е 42.3%. Големи варици се установяват само при 24.4% от изследваните, които са основно в Child B и C. Данните значимо се разграничават от други автори, които посочват значително по-голяма честота на големите варици (41.1%, 61.4%, 82.22%) в наблюдаваните от тях случаи, които също се асоциират с висок Child клас. Вероятно получените разминавания са обвързани с разлики в изследователските групи и използваните класификации за стадирането на ЕВ.

ПСЕ се установи при 47% от изследваните лица, проявена в различна степен, като I ст. се среща в 68.24% от тях. Установено е, че 50%–80% от всички цирози при хронологично проследяване са с прояви на ПСЕ, като минималната е преобладаваща с честота до 80 % от случаите²⁷¹. Доказано е, че по-често се среща при алкохолна етиология на заболяването, при която са наблюдавани и други неврологични дефицити. Високата ѝ честота при изследваните от нас пациенти също може да се обясни с водещата алкохолна етиология в нашата популация. Потвърди се зависимост между нейната поява, степен и стадий по Child, което е в съответствие с данните, получени от други автори, според които тя е и най-честа причина за рехоспитализация при циротици. Изразена енцефалопатия от трета и четвърта степен се установи само в 10 % от случаите, които са основно в Child C и B. Резултатът е в съответствие с друго проучване, в което установената ѝ честота е 9%. Доказано е, че появата ѝ е свързана с други органни компликации и е честа проява на наслоена остра върху хронична чернодробна недостатъчност. Минималната е преобладаваща в изследваната от нас циротична популация с обща честота 32.1%, като водещото ѝ значение е доказано и от други автори. Нашите резултати показват по-ниска честота на същата в общата популация спрямо установената от тях (34%, 43.8%, 50.9% и 52.2%). Вероятна причина за получените разминавания се дължи на разлика в изследваните групи, както и в методологията на тяхното класифициране. Допуска се и възможността за недостатъчна диагностика поради липса на допълнителни психометрични тестове и изследвания, уточняващи

неврологичния статус на пациентите. Въпреки това се намери зависимост с преобладаване при случаи с висок Child клас.

Появата на жълтеница е лабораторен белег за чернодробна клетъчна недостатъчност, която настъпва късно в хода на чернодробната цироза и е важен показател за нейната лоша прогноза¹³⁶. Покачването на общата и в частност на директната фракция на билирубина е важен прогностичен маркер за шестмесечна преживяемост при циротици, както и за разпознаване на остро настъпила декомпенсация и наслагване на остра върху хронична чернодробна недостатъчност²²⁸. Същата е асоциирана с развитието и на други усложнения като асцит, коагулопатия, енцефалопатия и отклонения в бъбречната функция. В нашето изследване се установи, че 34.34% от всички случаи са с иктер, като 75.4% от тях са в Child C при общ дял на декомпенсирани случаи от 73% от изследваните лица. В друго изследване е установено, че иктер се наблюдава в 22.8% от изследваните, като делът на декомпенсираните е 69.2% при отчетена прагова стойност на общия билирубин 60 $\mu\text{mol/l}$, в сравнение с нашата прагова стойност от 50 $\mu\text{mol/l}$, което показва наличие на известно съответствие. Потвърди се, че появата на иктер е свързана с развитието на хепатална декомпенсация.

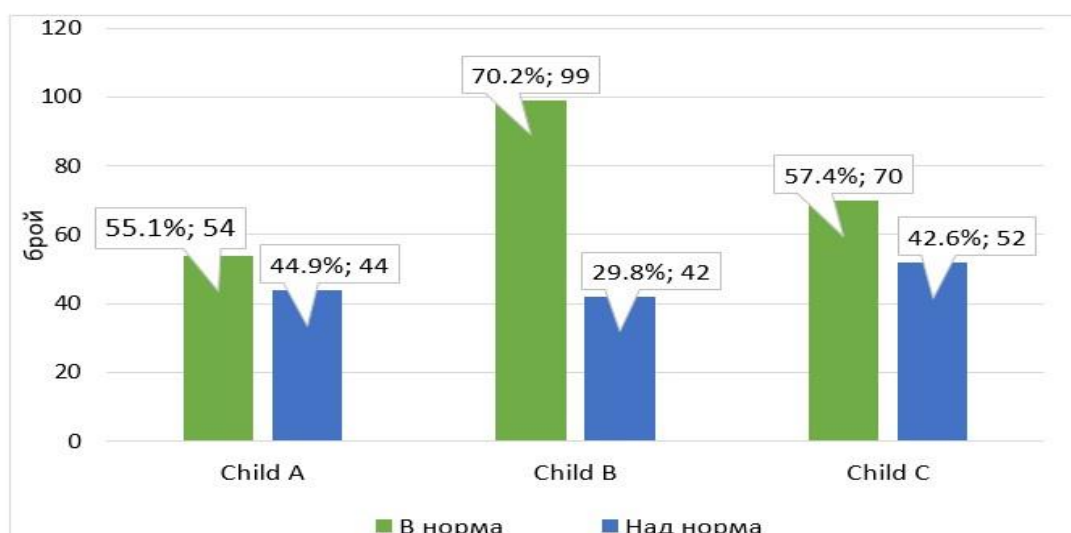
Установено е, че 18%–39% от случаите с чернодробна цироза имат съпътстващи отклонения в бъбречната функция при тяхното хронологично проследяване за 5 години¹⁷⁰. В нашето изследване в 82% от случаите няма отклонения и съответно е налице ниска инцидентна честота на същите в 18 % от изследваната популация. Резултатът се разграничава значимо от мащабно проучване, проведено в Америка, в което 66% от изследваните са без бъбречни отклонения и съответно 35% имат такива, както и с други изследвания, посочващи по-висока честота, съответно 29.1% и 43%. Острата бъбречна дисфункция е приета за една от най-честите животозастрашаващи компликации при чернодробна цироза, със смъртност около 50% през първия месец, достигаща 65% до една година от настъпването ѝ. Асоциира се с висок Child score и негативно влияние върху преживяемостта, което е предшестващо потвърдено. Нашите данни показаха ниска честота на остра бъбречна дисфункция в изследваната популация в 12.4% от случаите, което корелира с получените резултати от други изследователи (12.9% и 14%). Потвърди се зависимост по отношение на нейната поява при декомпенсирани пациенти, като 67.15% от нашите случаи са в Child C, което е в съответствие с други изследвания (58% и 78%). Не е регистриран нито един случай в Child A, което също е в съответствие с чужди резултати.

С ХБН са само 5.5% от всички проучени пациенти, което не е свързано със стадия по Child. В различни изследвания честотата на същата варира от 4% до 43%. Като причина за нейната поява са посочвани съпътстващи заболявания, като артериална хипертония и захарен диабет. Същите са приети като допълнителен утежняващ фактор за чернодробното заболяване и за развитието на остра върху хронична бъбречна недостатъчност. Получените разнопосочни резултати от проведените изследвания спрямо други изследователи са свързани с разлики в изследваните групи, както по отношение на етиологията, така и по отношение на стадирането на случаите, както и с използването на различни критерии за дефиниране на бъбречните отклонения. Допуска се и възможността за пропуски в диагностиката от наша страна, което е свързано с липса на достатъчен лабораторен набор за категоризация на случаите, поради ретроспективния характер на проучването, което би могло да се отчете като наш недостатък.

IV. Анализ на лабораторните резултати в изследваната популация и тяхната зависимост от тежестта на заболяване:

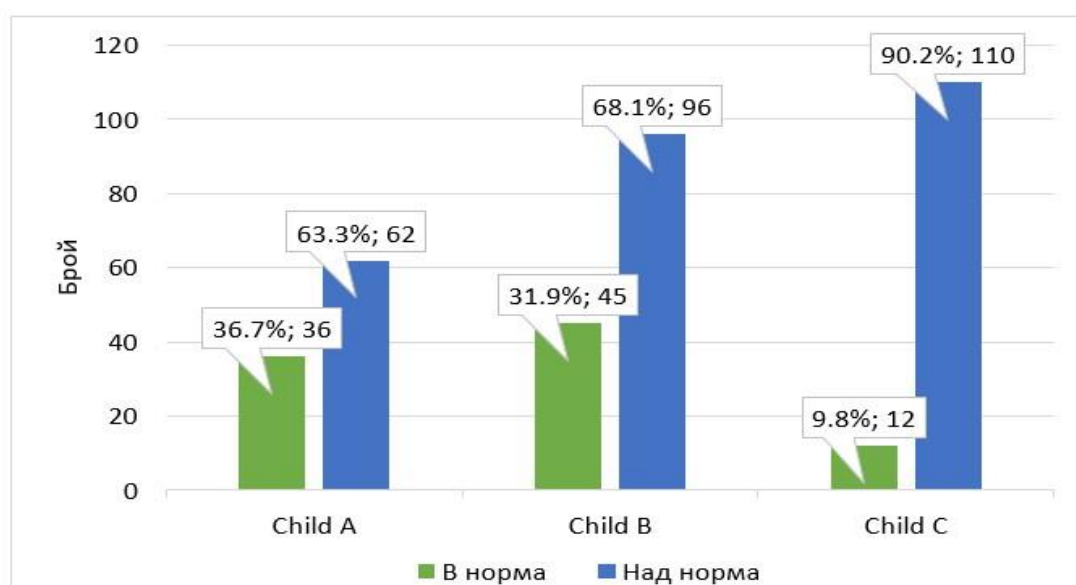
1. Анализ на АТ и тяхната зависимост от Child-Pugh и MELD Na:

Измерената средна стойност на АЛАТ не показва значимост спрямо Child и MELD Na (АЛАТ/Child-Pugh: df 2, F .435, p=.647; АЛАТ/MELD Na: df 32, F 1.623, p=.020), за разлика от стойността на АСАТ (АСАТ/Child-Pugh: df 2, F 5.740, p=.004; АСАТ/MELD Na: df 32, F 1.623, p=.036). При 61.77% (N=223) от всички случаи АЛАТ е в норма, независимо от тежестта на чернодробната болест, като в трите групи по Child преобладават случаите с АЛАТ в норма (Pearson Chi-Square test: 7.098, df 2, p=0.29) (фиг. 18).



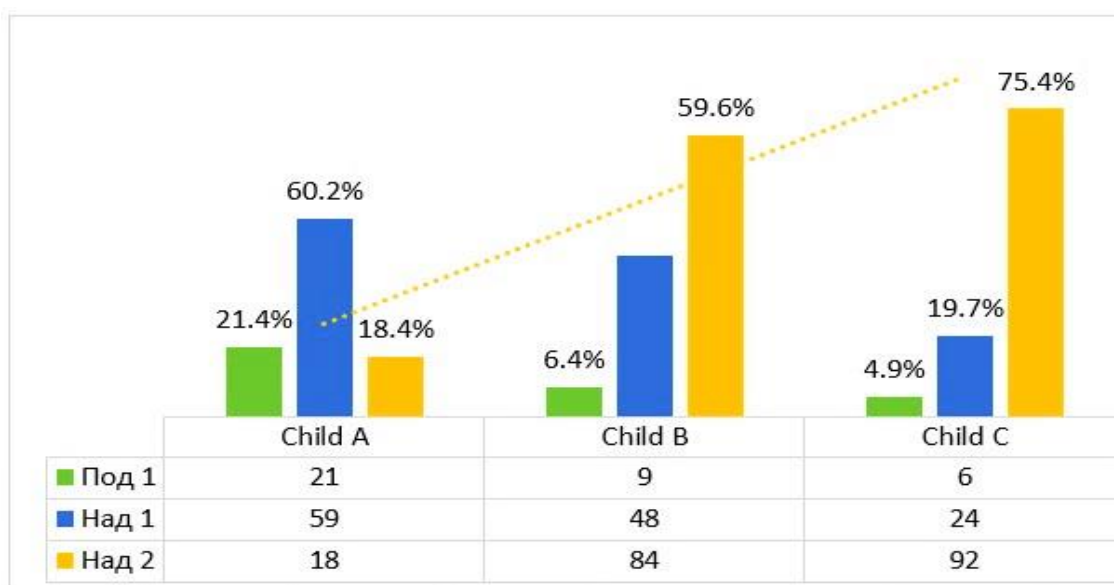
Фигура 18. Разпределение на случаите с нормален и повишен АЛАТ

При 25.76% (N=93) АСАТ е в норма, като с нарастване на стадия по Child броят на случаите с нормална стойност значимо намалява (Pearson Chi-Square test: 25.140, df 2, $p=.000$) (фиг. 19). При 27.7% (N=89) и двата ензима са в норма, като в Child C са само 9.8% (N=12) (Pearson Chi-Square test: 21.971, df 2, $p=.000$) (фиг. 19).



Фигура 19. Разпределение на случаите с нормален и повишен АСАТ

При 9.97% (N=36) от всички случаи АСАТ/АЛАТ отношението е < 1 , при 36.28% (N=131) е > 1 и при 53.7% (N=194) е > 2 . От стадираните в Child C, 75.4% (N=92) имат стойност > 2 . Разпределението на случаите в зависимост от неговата стойност и стадия по Child показва значима връзка (Pearson Chi-square test: 77.141, df 4, $p=.000$) (фиг. 20).



Фигура 20. Разпределение на случаите в зависимост от ACAT/АЛАТ отношението и стадия по Child

С нарастване на ACAT/АЛАТ отношението се увеличават точките по Child-Pugh и MELD Na score, с което се потвърди, че увеличаването му е свързано с влошаване на чернодробната функция, независимо от абсолютната стойност на АТ. При сравняване между двете групи със стойност >1 и >2 се установи статистически значима разлика в изчисления Child-Pugh score (Median 8; H 57.011; df 1, $p=.000$) и MELD Na score (Median 14; H 15.857; df 1, $p=.000$) (табл. 4).

Таблица 4. Стойност на Child-Pugh и MELD Na при ACAT/АЛАТ отношение <1 , >1 и >2

ACAT/АЛАТ	Child-Pugh	MELD Na
< 1 (N=36)	6.92 ± 1.87	12.22 ± 5.10
> 1 (N=131)	7.31 ± 2.32	13.92 ± 6.60
> 2 (N=194)	9.38 ± 2.22	17.05 ± 7.57
N=361; ANOVA-test		
Child-Pugh/ACAT/АЛАТ: df 2, F 42.524, $p=.000$		
MELD Na/ACAT/АЛАТ: df 2, F 11.906, $p=.000$		

Обсъждане:

Изследването на стойността на АТ е прост, лесен и широко достъпен метод за установяване на нарушение в чернодробната функция. Нашите резултати показаха, че отклонение от нормалните нива на чернодробните ензими може

да е белег на сериозна подлежаща болест. Покачването на стойностите им, съчетано и с други лабораторни показатели, като по-нисък албумин и повишен билирубин, е определящо за прехода към фиброза и цироза при изследване върху случаи с хроничен хепатит²³¹. В друго кохортно проучване на пациенти с ХХС и ХХВ е установено, че при цироза ензимите са по-високи в сравнение със здрави тест контроли. При сравняване между случаи с ХХВ и цироза, в групата с налична такава стойностите също са по-високи. Доказано е, че липсва значима разлика по отношение на измерените им нива при различните етиологии на чернодробна цироза. В нашето изследване средната стойност на АСАТ показва зависимост близка до сигнификантност, спрямо Child и MELD Na score, независимо от големите ѝ вариации в различните стадии на заболяването. От всички изследвани само 25.76% са със стойност в норма, като в Child C са само 9.8% от тях. Потвърди се, че отклонението от нормата, а не измерената абсолютна стойност, кореспондира по-добре с наличието на хронична чернодробна болест. При изследване върху случаи с ХХВ е доказано, че персистиращото повишение на АСАТ при нормални или близки до нормалните стойности на АЛАТ е свързано с тежка възпалителна активност и прогресия към цироза. Друго проучване върху чернодробни биопсии показва, че повишената стойност на АСАТ е свързана с напреднала фиброза 3 и 4 степен в сравнение със степен 0¹⁷. В изследваните от нас пациенти средната стойност на АЛАТ не показва значима разлика в трите стадия по Child, като същата е минимално до умерено завишена, а при 61.77% е в норма. Липсва зависимост от Child-Pugh и MELD Na. Потвърди се, че измерването ѝ няма отношение към наличието и стадия на чернодробната цироза. В подкрепа на това твърдение са данни от хистологично проучване, в което е доказано, че стойността на АЛАТ не корелира с тежестта на фиброзата, като нормални и близки до нормалните нива могат да се наблюдават дори при напреднала чернодробна болест¹⁷. Установено е, че прагова стойност на АЛАТ под 20 UI/ml може да изключи сериозна подлежаща болест, докато по-висока такава дори и в границите на нормата не може да разграничи минимално от значимо възпаление при проучване върху случаи с ХХС и ХХВ. В изследваната група пациенти относително висок дял от всички случаи са с нормални нива и на двата ензима (24.7%), а значима част от всички и с АЛАТ в норма, независимо от стойността на АСАТ. За идентифициране на чернодробна цироза абсолютните стойности на АТ са с ниска специфичност и чувствителност, като АЛАТ може да е в норма дори при напреднал циротичен процес, което

е в съответствие с нашите резултати²²⁵. Проучване при алкохолна цироза показва, че няма корелация между нивата на ензимите и наличните компликации и смъртност, като изследваната група пациенти е с нормални или близки до нормалните АТ. При 90% от всички изследвани от нас лица АСАТ/АЛАТ отношението е >1 , независимо от абсолютните стойности на ензимите, като същото нараства значимо със стадия по Child и с MELD Na и е свързано с тежестта на чернодробната увреда. Проучване показва, че динамичното му проследяване може да предскаже прогресия към цироза, дори при близки до нормата ензими, които могат да я маскират^{206,400}. Комплексното му измерване в асоциация с MELD е използвано за прогнозиране на преживяемостта при тежка чернодробна дисфункция. Стойност >2 се установи при 53.7% от нашата изследователска група, като 75.4% от тях са в Child C. Полученият резултат се свързва с водещата алкохолна етиология в проучваната група и с наличната декомпенсация на цирозата при много от тях, което е предшестващо потвърдено и от други автори.

2. Анализ на биохимичните показатели и тяхната зависимост от Child-Pugh и MELD Na:

С нарастване на стадия по Child и увеличаване на MELD Na средната стойност на албумина намалява, а на общия билирубин се повишава, което кореспондира с прогресиращо влошаване на чернодробната функция, като и двата показателя показват абсолютна сигнификантност спрямо двата скура. Същата тенденция се наблюдава и при отчитане на INR, въпреки че установените стойности на същия са с по-малки вариации и с по-ниски нива от приетите за съответния стадий по Child (табл. 5, табл. 6).

Таблица 5. Стойности на изследваните показатели в трите стадия по Child

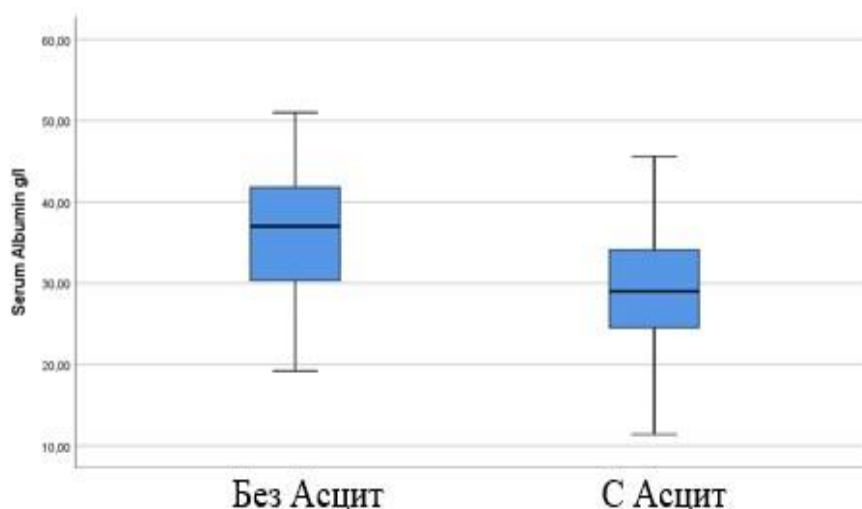
Child-Pugh:	Албумин mean±sd	Общ билирубин mean±sd	INR mean±sd	MELD Na mean±sd
Child A N=98	40.17±4.87 (23.60–55) 95% CI: 39.20–41.13	19.23±13.57 (3.07–101) 95% CI: 16.55–21.92	1.15±0.183 (0.86–1.93) 95% CI: 1.11–1.18	9.54±2.75 (6–19)
Child B N=141	31.89±6.05 (11.40–54) 95%CI: 30.89–32.88	47.97±61.07 (4.32–433) 95% CI: 37.89–58.05	1.26±0.189 (0.91–1.99) 95% CI: 1.22–1.29	13.6±4.88 (6–30)
Child C N=122	25.32±3.44 (17–35.20) 95% CI: 24.71–25.93	126±116.72 (4.40–568) 95%CI: 105.28–146.71	1.66±0.456 (1.01–3.65) 95% CI: 1.57–1.74	22.3±6.5 (9–40)

Таблица 6. Зависимост между изследваните показатели с Child и MELD Na с ANOVA

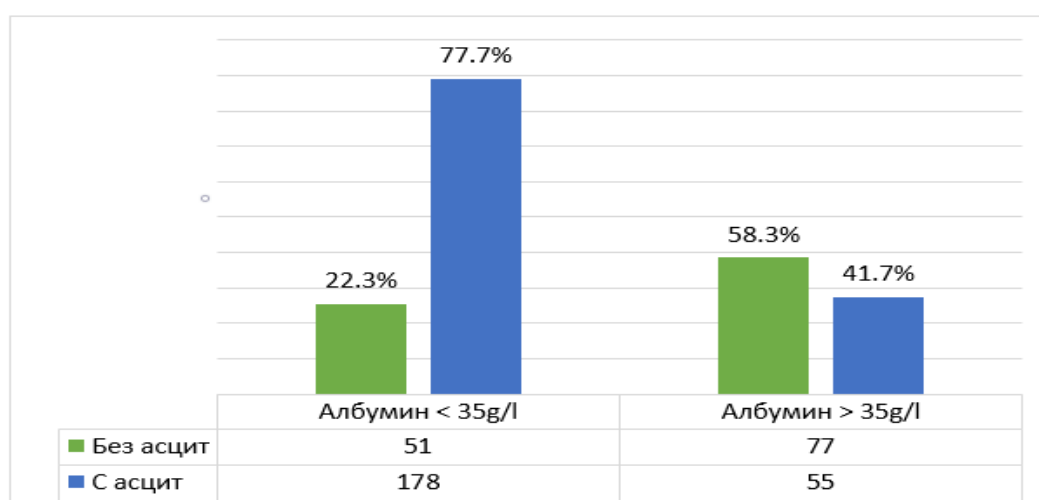
Significance:	df	F:	P value (p<0.05)
Албумин/ MELD Na	32	5.669	.000
Общ билирубин/ MELD Na	32	17.365	.000
INR/ MELD Na	32	12.063	.000
Албумин/ Child-Pugh	2	241.505	.000
Общ билирубин/ Child-Pugh	2	58.38	.000
INR/ Child-Pugh	2	88.864	.000

Хипоалбуминемия се установи при 63.4% (N=229) от случаите, като същите имат по-висок MELD Na (18.32±7.23, median 18) в сравнение с останалите без (10.42±3.59, median 9). Резултатът показва абсолютна сигнификантност (Mann Whitney test U: 4798.500, Wilcoxon W: 13576.500, Z:-10.819, Asimp.sign. 2-sided: p=.000). Средната стойност на серумен албумин при наличен асцит е значимо по-ниска (N=233; 29.43±6.48 g/l, median 29.0), спрямо останалите без (N=128; 36.42±7.46 g/l, median 37.0) (ANOVA: df 1, F 86.049, p=.000; Mann-Whitney U: 7242.500, Wilcoxon W: 34503.500, Z:-8.086, Asimp.sign. 2-sided: p=.000) (фиг. 21). При хипоалбуминемия честотата

на асцита (77.7%; N=178) е значимо по-голяма (Fisher Exact test: p=.000) (фиг. 22).



Фигура 21. Стойност на серумен албумин при случаи без и със асцит

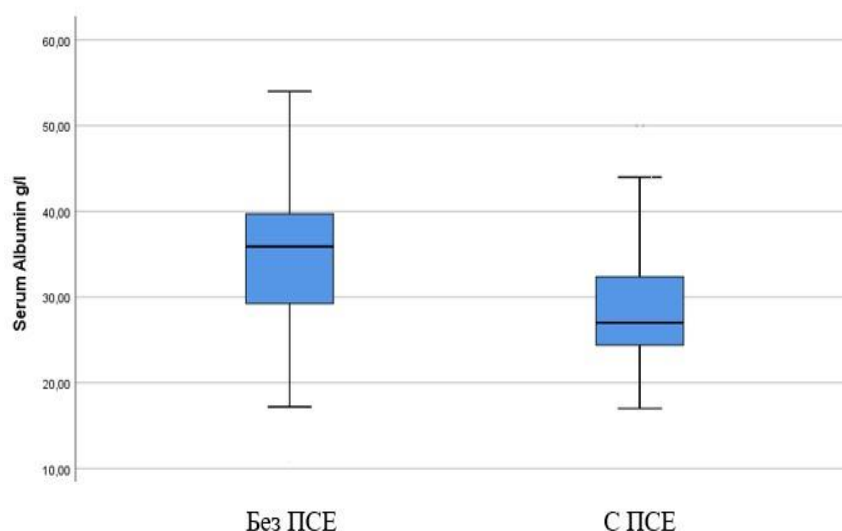


Фигура 22. Разпределение на случаите в зависимост от стойността на серумен албумин и наличието на асцит

При сравняване между случаите с асцит в зависимост от неговото количество се установи, че с увеличаването му средната стойност на серумния албумин сигнификантно намалява, въпреки минималните разлики между отделните групи (Kruskal-Wallis test: H 10.727, df 2, Asimp. sign. 2-tailed: p=.005). С ROC крива (Area under ROC .757 (95% CI: LB .704 - UB .810)) се определи гранична стойност от 31.850 g/l с чувствителност 82% и специфичност 66% , предсказваща неговата поява.

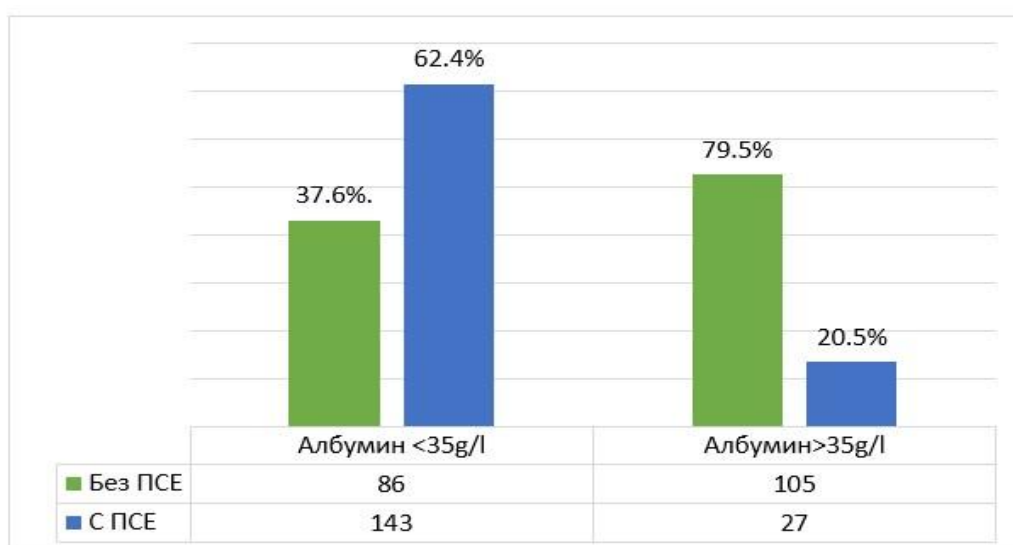
Средната стойност на серумен албумин при ПСЕ (N=170; 28.6±6.37 g/l, median 27.00) е значимо по-ниска, спрямо останалите без (N=191; 34.83±7.44

g/l, median 35.90), като полученият резултат показва статистически значима разлика между двете групи (Mann Whitney U: 8268.500, Wilcoxon W: 22803.500, Z: -8.050, Asimp. sign.2-tailed: $p=.000$) (фиг. 23). С ROC крива (Area under ROC .745 (95% CI: LB .694 - UB .796)) се определи гранична стойност от 34.32 g/l с чувствителност 63% и специфичност 83%, свързана с появата на ПСЕ.



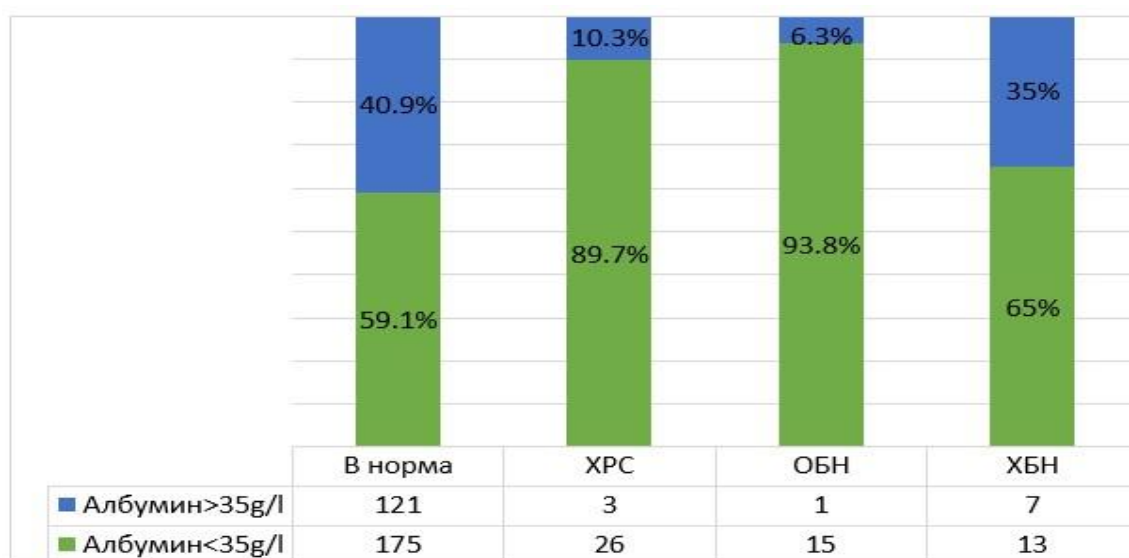
Фигура 23. Стойност на серумен албумин при случаи без и със ПСЕ

При установена хипоалбуминемия честотата на ПСЕ е значимо по-голяма (62.4%; N=143). От друга страна, при 84.11% (N=143) от всички с ПСЕ има съпътстваща хипоалбуминемия (Fisher's Exact test: $p=.000$) (фиг. 24).



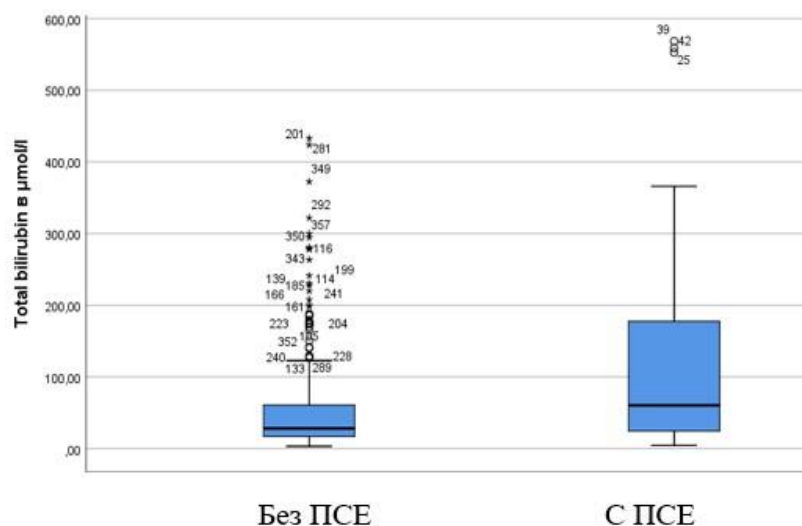
Фигура 24. Разпределение на случаите в зависимост от стойността на серумен албумин и наличието на ПСЕ

При отклонение в бъбречната функция, честотата на случаите с хипоалбуминемия е значимо по-голяма (89.7%; N=26 от всички с ХРС и 93.8%; N=15 от всички с ОБН) (Pearson Chi-Square test: 17.333, df 3, p=.000) (фиг. 25). Средната стойност на серумен албумин при случаите с ХРС (N=29; 26.81±6.23 g/l, median 26.00) и ОБН (N=16; 27.22±5.54 g/l, median 27.70) е значимо по-ниска спрямо останалите с нормална бъбречна функция (N=296; 32.65±7.47 g/l, median 32.00) (Mann Whitney U: 2429.000, Wilcoxon W: 2864.000, Z-3.858, Asimp. sig. 2-tailed: p=.000 за ХРС) (Mann Whitney U: 1369.500, Wilcoxon W: 1505.500, Z-2.841, Asimp. sig. 2-tailed: p=.004 за ОБН). С ROC крива (Area under ROC .706 (95% CI: LB .614 - UB .798)) се определи гранична стойност от 27 g/l с чувствителност 59% и специфичност 70%, свързана с появата на ХРС и ОБН.



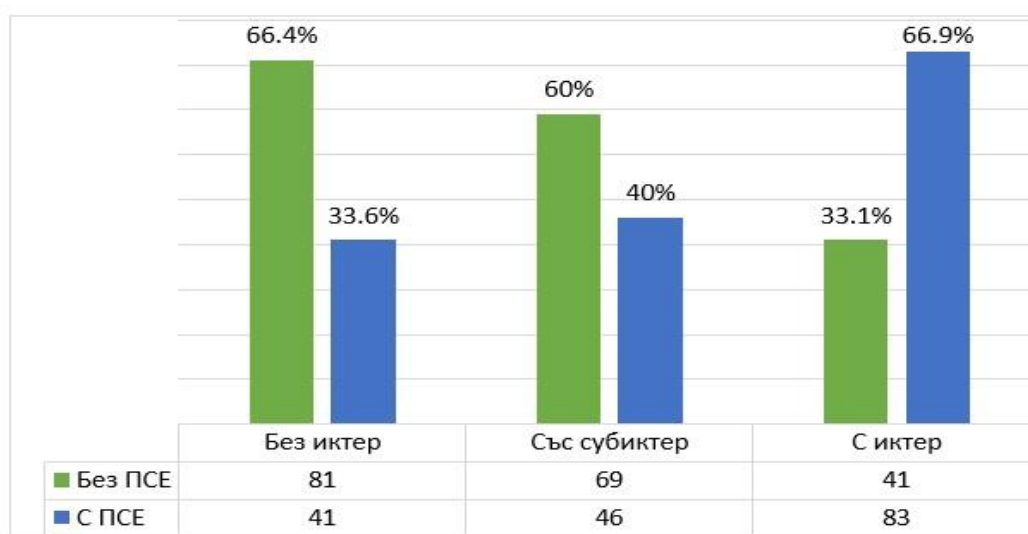
Фигура 25. Разпределение на случаите в зависимост от стойността на серумен албумин и отклоненията в бъбречната функция

При ПСЕ, независимо от нейната степен, измерената средна стойност на общия билирубин е по-висока (95.40±112.49 $\mu\text{mol/l}$, median 48.55), за разлика от останалите без (41.48±51.4 $\mu\text{mol/l}$, median 24.23) (Mann Whitney U: 10329.000, Wilcoxon W: 28665.000, Z-5.967, Asimp.sig. 2-tailed: p=.000) Независимо от установената връзка, повишаването му не е задължително свързано с изявата на ПСЕ, тъй като се установиха голям брой случаи с висок билирубин, но без прояви на ПСЕ (фиг. 26).



Фигура 26. Стойност на общ билирубин при случаи без и със ПСЕ

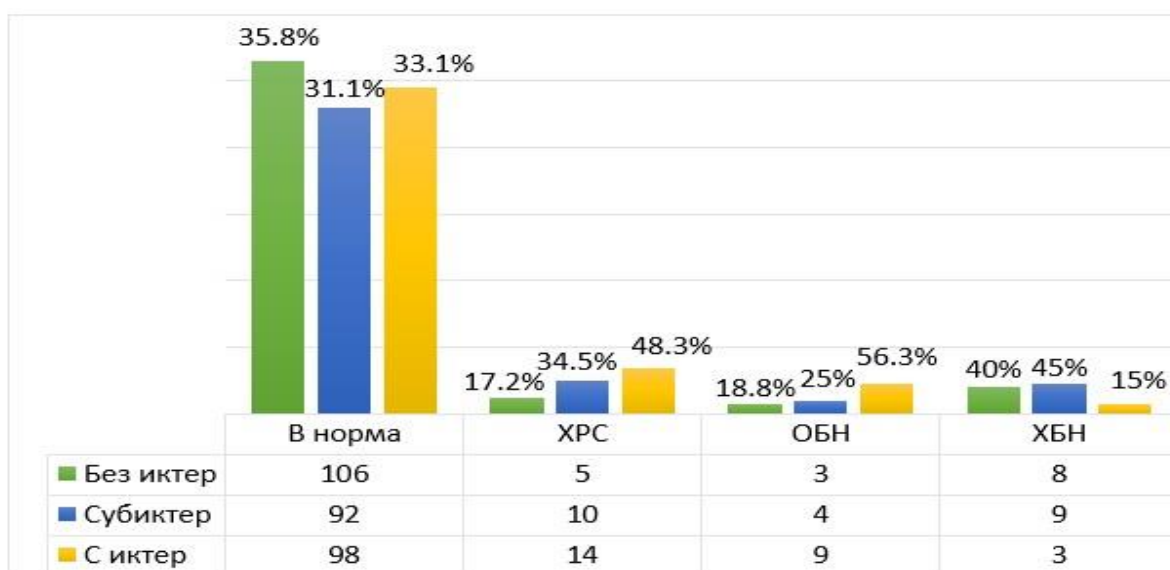
Честотата на иктера е значимо по-голяма при случаите с ПСЕ (N=83; 66.9%) (Pearson Chi-Square test: 30.823, df 2, p=.000) (фиг. 27).



Фигура 27. Разпределение на случаите в зависимост от наличието на иктер и ПСЕ

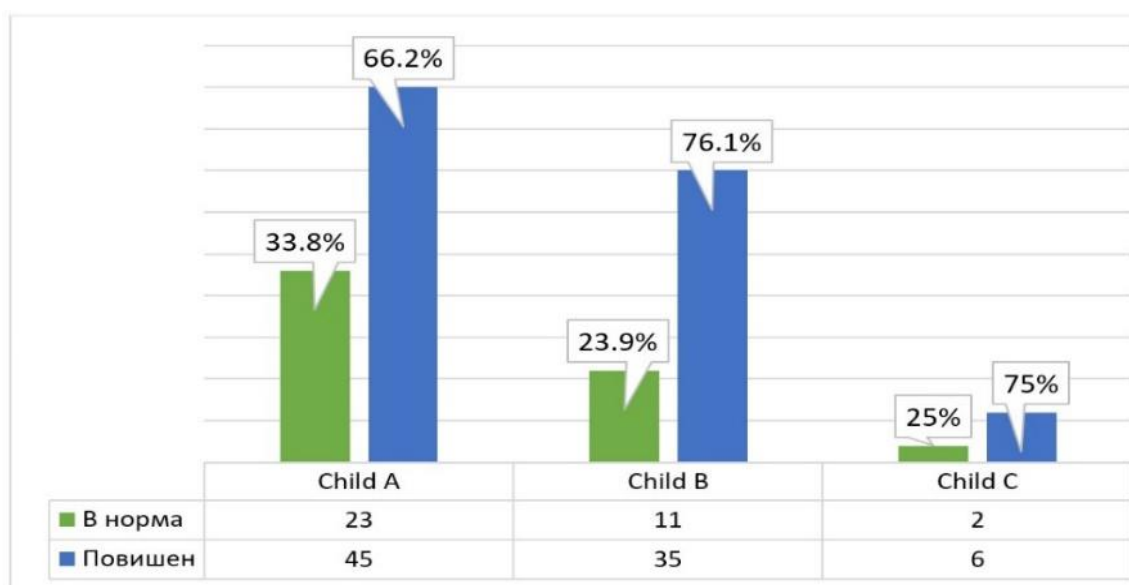
Иктерът е по-чест при ХРС (N=14; 48.3%) и ОБН (N=9; 56.3%), въпреки липсата на абсолютна сигнификантност (Pearson Chi-Square test: 11.63, df 6, p=.071). (фиг. 28). Случаите с ХРС (N=29) и ОБН (N=16) имат значимо по-висока средна стойност на общия билирубин (130.45 ± 147.25 µmol/l, median 47.50 за ХРС; 117.79 ± 146.93 µmol/l, median 59.95 за ОБН), за разлика от останалите без отклонение в бъбречната функция (N=296; 60.46 ± 77.23 µmol/l, median 28.62) (За ХРС: Mann Whitney U: 2803.000, Wilcoxon W:

46759.000, Z-3.083, Asimp. sig. 2-tailed: p=.002; 3a ОБН: Mann Whitney U: 1586.500, Wilcoxon W: 45542.500, Z-2.224, Asimp.sig. 2-tailed: p=.026).



Фигура 28. Разпределение на случаите с иктер в зависимост от бъбречната функция

При 70.49% (N=86) от всички случаи без иктер (N=122; 33.8%), има повишаване само на директната му фракция. Само в 9.97% (N=36) от цялата проучвана популация директният билирубин е в норма, като и в трите групи по Child сигнификантно преобладават случаите с повишен директен билирубин (Pearson Chi-Square test: 13.258, df 2, p=.001) (фиг. 29).



Фигура 29. Разпределение на случаите с нормален и повишен директен билирубин в популацията с нормален общ билирубин по Child

Обсъждане:

Стойностите на серумен албумин и INR не се променят дори при напреднала фиброза, като същите са ненадеждни за нейната оценка¹⁷. Промяна в тяхното ниво се констатира при оформена цироза, в резултат на ограничен функционален капацитет на черния дроб от една страна, а от друга са пряко обвързани с настъпилите хемодинамични отклонения, свързани с порталната хипертония⁴⁰⁶. В проучване върху случаи с хроничен вирусен хепатит е доказано, че всяко понижение на серумен албумин, съчетано с покачване в стойността на серумен билирубин, е лабораторен белег за преход към чернодробна цироза. В други изследвания е установено, че при цироза стойностите на албумина са по-ниски, за разлика от случаите с хроничен хепатит. Неговото повишаване след противовирусно лечение при цироза от хепатит С е свързано с подобряване на функционалния капацитет на черния дроб и ограничаване на некровъзпалителната активност. Установено е, че при алкохолна етиология на заболяването по-често се наблюдава хипоалбуминемия. Нивото на албумин е важен предиктор за смъртност, както при компенсирана, така и при декомпенсирана чернодробна цироза, като понижение под 40 g/l, дори в референтната граница, е важен прогностичен показател за бъдеща декомпенсация. В нашето проучване се установи, че серумният албумин прогресивно намалява, а общият билирубин се увеличава с нарастването на Child-Pugh и MELD Na, което е свързано с настъпването на хепатална декомпенсация. При 63.4% от изследваните случаи има хипоалбуминемия, като същата значимо се свързва както с появата, така и с количеството на асцита, който е най-често наблюдаваното декомпенсационно събитие в проучваната популация. Резултатът е съпоставим с данните от друго изследване, доказващо тази зависимост, въпреки липсата на статистическа значимост. С ROC анализ се намери гранична стойност от 31.85 g/l, предсказваща неговата поява, като същата е съпоставима с данните от друго изследване при случаи с новопоявил се асцит след TIPS: 30.8 g/l. Доказано е, че задълбочаващата се хипоалбуминемия и хипербилирубинемия, както и съпътстващата тромбоцитопения, са свързани с по-висока честота на СБП при циротичен асцит и влошаване на когнитивната дисфункция. Нашите случаи с ПСЕ също имат значимо по-ниска средна стойност на албумин, за разлика от останалите без. С ROC анализ се установи стойност от 34.32 g/l, като гранична за ПСЕ. Връзката между появата на хипоалбуминемия и

настъпването на когнитивна дисфункция е доказана и в други изследвания, като установените cut-off стойности са съответно 31.6 g/l и 30.5 g/l, а стойност под 22.8 g/l предвещава ранна хоспитална смъртност. Получените от нас резултати показаха връзка между задълбочаващата се хипоалбуминемия и настъпилите отклонения в бъбречната функция, която също е предшестващо доказана. При всички с ХРС и ОБН средната стойност на албумина е значимо по-ниска, спрямо останалите с нормална бъбречна функция. В проведено изследване е доказано, че 85.3% от случаите с ХРС имат съпътстваща хипоалбуминемия, което е в подкрепа на установените от нас резултати. С ROC крива се определи гранична стойност от 27 g/l предсказваща неговата изява, която е идентична с получената в друго изследване.

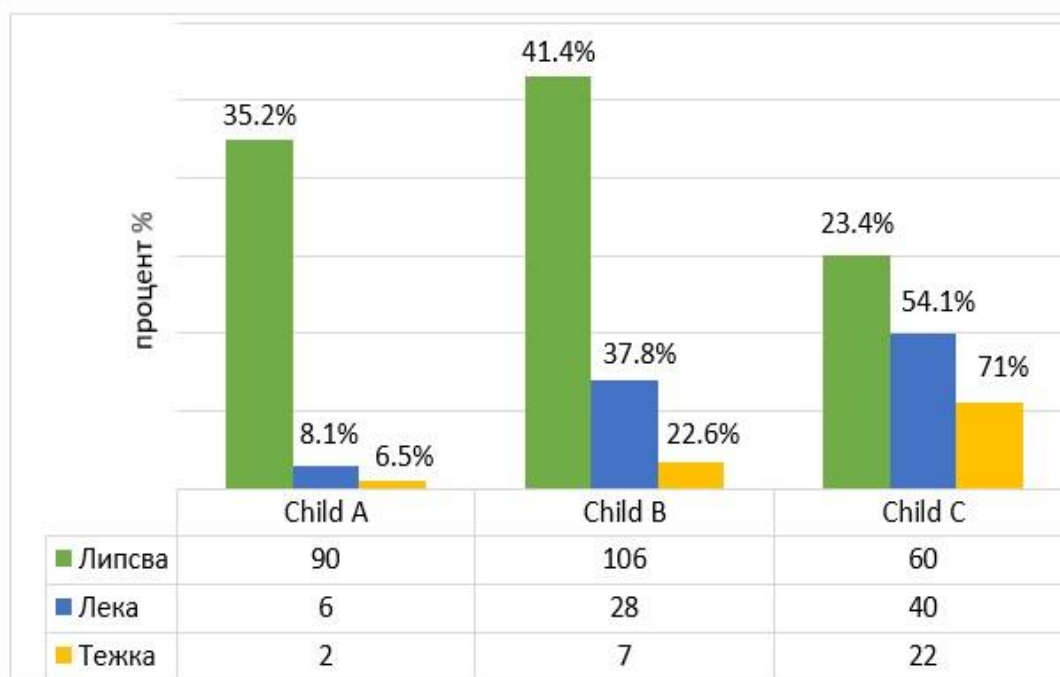
Нарастването на стойността на общия билирубин със стадия по Child и с нарастващия MELD Na score се свързва с настъпващата хепатална декомпенсация. Същият е основен показател за определяне на тежестта на чернодробната увреда и в двете скорови системи. В нашето изследване при 70.5% (N=86) от случаите с нормална стойност на общия билирубин (N=122; 33.4%) има завишаване само на директната му фракция. Този резултат показва, че ранното му завишаване, при нормален общ билирубин може да е белег за напреднало чернодробно заболяване, дори при компенсирана чернодробна функция. В подкрепа на изложеното е проведено хистологично изследване върху животински модел, в което е установено, че повишения директен билирубин се свързва с напреднала фиброза и е лош предвестник за летален изход, независимо от нейната степен. В друго изследване е доказано, че той е по-добър показател за шестмесечната прогноза при цироза в комбинация и с други лабораторни показатели, като протромбиново време и серумен креатинин. Измерването на отношението между общия и директен билирубин е използвано за оценка на случаи с насложена остра върху хронична чернодробна недостатъчност, като стойност над 0.8 е приета за прогностично добър изход. Хипербилирубинемията и повешеният левкоцитен брой се свързват с повишена хоспитална смъртност при декомпенсирани случаи. От друга страна, асоциацията с удължаване на протромбиновото време, е лабораторен белег на настъпилата остра чернодробна недостатъчност⁴⁰³. При проведеното от нас изследване се намери значима връзка и с изявата на ПСЕ, въпреки че голям брой от случаите с хипербилирубинемия нямат прояви. Тази зависимост е предшестващо потвърдена и в други проучвания.

Удължаването на протромбиновото време е важен показател за оценка на прогресията на чернодробната цироза, като реално не отразява хеморагичния риск при тези пациенти. Не са установени разлики в неговата стойност при сравняване между случаи с хроничен хепатит и цироза. Счита се за ненадежден прогностичен показател при компенсирани стадии на болестта. То е важен елемент в двете най-широко използвани скорови системи за оценка на чернодробната цироза: Child-Pugh и MELD/MELD Na score. Важно е да се отбележи, че при определяне на неговата стойност съществуват големи разлики между отделните лаборатории, както и вариации на самата стойност, повлияна от други фактори. В тази връзка получените резултати не във всички случаи имат реална диагностична стойност. В проведеното от нас изследване се установи, че INR нараства с прогресията на чернодробната увреда, като показва значимост спрямо определения Child-Pugh и MELD Na score. Резултатът е съпоставим с друго изследване, в което също е установена тясна корелация с нарастващия Child-Pugh score. Измерването му заедно с други коагулационни индекси, фибриноген и параметри на тромбоцитите има 80% чувствителност за ранно установяване на случаите с цироза в предшестващо проучване.

Значимото отклонение в протромбиновото време, асоциирано с покачване на серумен билирубин, е важен прогностичен белег на острата чернодробна недостатъчност, заедно с други лабораторни показатели, и е тясно свързано с висок MELD score. Нарастващият INR, съпътстваща енцефалопатия и инфекция са независимо свързани с висока тримесечна смъртност при 90% от случаите с остра върху хронична чернодробна недостатъчност.

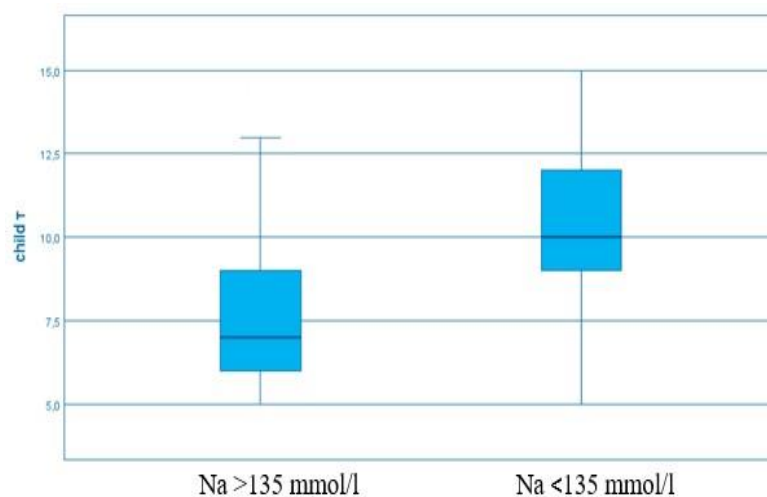
3. Анализ на стойностите на серумен натрий:

При 71% (N=256) стойността на серумен натрий е в норма, при 20.5% (N=74) има лека хипонатриемия, а при 8.5% (N=31) – тежка хипонатриемия. Разпределението в трите групи показва, че с нарастване на стадия по Child се увеличава честотата на случаите с хипонатриемия, както и нейната тежест. От всички в Child C, при 50.8% (N=62) има хипонатриемия, а от всички в Child A, при 91.8% (N=90) липсва (Pearson-Chi Square test: 53.154, df 4, p=.000) (фиг. 30).



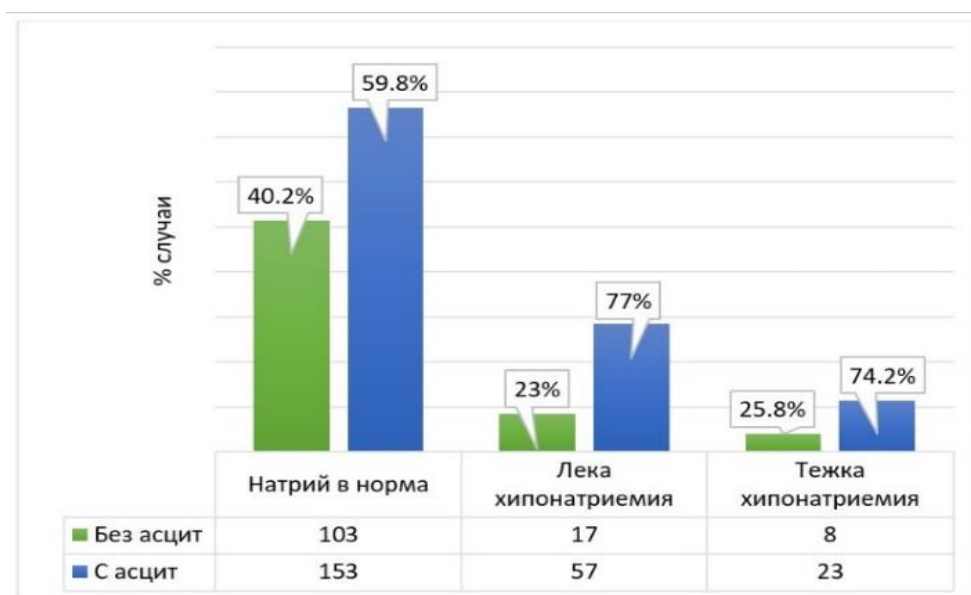
Фигура 30. Разпределение по Child при случаи със и без хипонатриемия

Случаите със серумен натрий <135 mmol/l имат значимо по-голям брой точки по Child (9.85 ± 2.31 , median 10), за разлика от останалите със стойност >135 mmol/l (7.78 ± 2.28 , median 7) (Mann Whitney U: 7057.00, Wilcoxon W: Z -7.144, Asimp.sig. 2-tiled: $p=.000$) (фиг. 31).

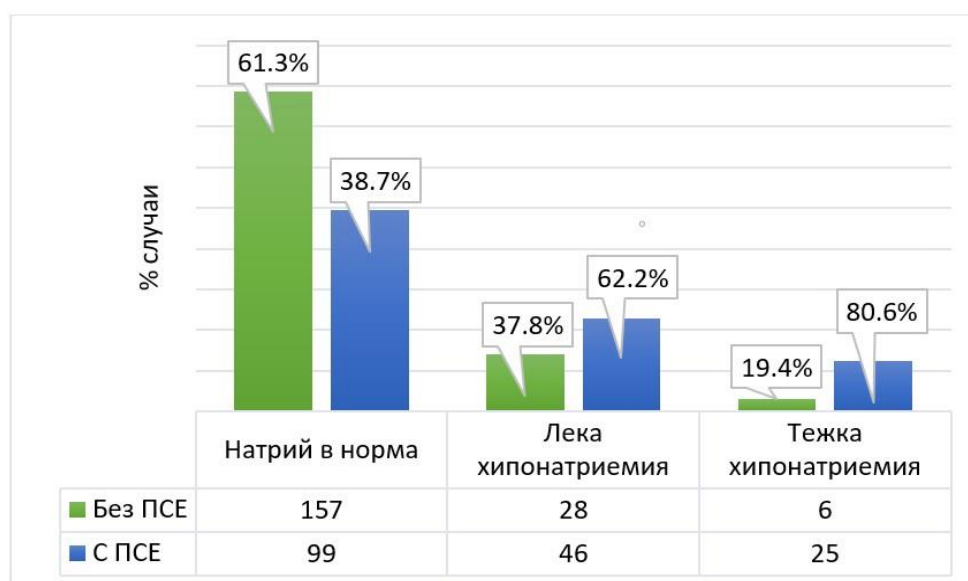


Фигура 31. Child точки при случаи без и със хипонатриемия

Хипонатриемията по-често се асоциира с асцит (Pearson Chi-Square test: 8.854, df 2, $p=.012$) и ПСЕ (Pearson-Chi Square test: 13.805, df 2, $p=.001$) (фиг. 32, 33).

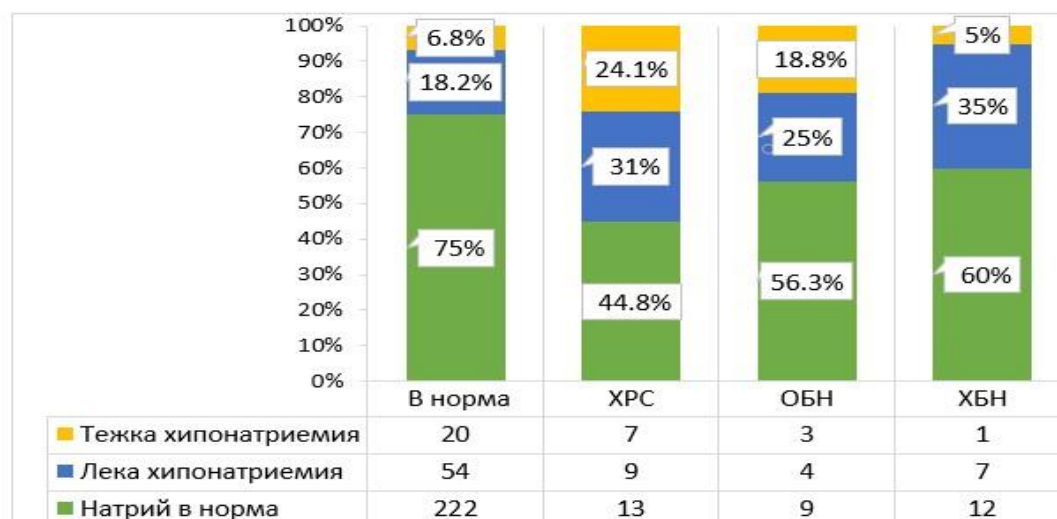


Фигура 32. Разпределение на случаите в зависимост от наличието на асцит



Фигура 33. Разпределение на случаите в зависимост от наличието на ПСЕ

Честотата на хипонатриемията е значимо по-голяма при случаите с ХРС (N=16; 55.1%), ОБН (N=7; 43.8%) и ХБН (N=8; 40%). При 75% (N=222) от всички с нормална бъбречна функция липсва хипонатриемия (Pearson Chi-Square test: 20.361, df 6, p=.002) (фиг. 34).



Фигура 34. Разпределение на случаите в зависимост от стойността на натрия и отклоненията в бъбречната функция

Обсъждане:

Според доклад на EASL от 2018 г. стойност на $\text{Na} < 135 \text{ mmol/l}$ е приета като гранична за хипонатриемия. Всяко спадане дори с 1 mmol/l е свързано с намаляване на тримесечната преживяемост с 12%³². Прогностично 12-месечната преживяемост е по-голяма при лекостепенна хипонатриемия, за разлика от случаите с тежка такава²²⁶. В проведеното от нас изследване се установи ниска честота на хипонатриемия в проучваната циротична популация. Резултатът се разграничава от други проучвания, които посочват значимо по-голямо разпространение (36.9%, 32.99%). Повечето автори приемат за гранична стойност $<130 \text{ mmol/l}$, като посочената от тях честота е значимо по-висока в сравнение с получените от нас данни (21.6%, 30%, 37%, 42%, 45.5%). Доказано е, че появата на хипонатриемия в хода на чернодробната цироза е пряко свързана с нейната тежест^{32,272}. Същата, заедно с MELD, предсказва по-точно преживяемостта при чакащите трансплантация, като е установено, че дори при по-нисък MELD и съпътстваща хипонатриемия е налице по-лоша прогноза. В проведеното от нас изследване се установи, че наличието ѝ е тясно свързано с висок Child клас, като 71% от нашите пациенти с тежка хипонатриемия са в Child C, което е съпоставимо с друго проучване, в което честотата ѝ е 79%. Тази зависимост е потвърдена и от други автори. Средните стойности на MELD На показаха значимо прогресивно нарастване при задълбочаване на хипонатриемията, което е съпоставимо с данните от друго изследване. Установи се зависимост между тежестта на хипонатриемията и появата на

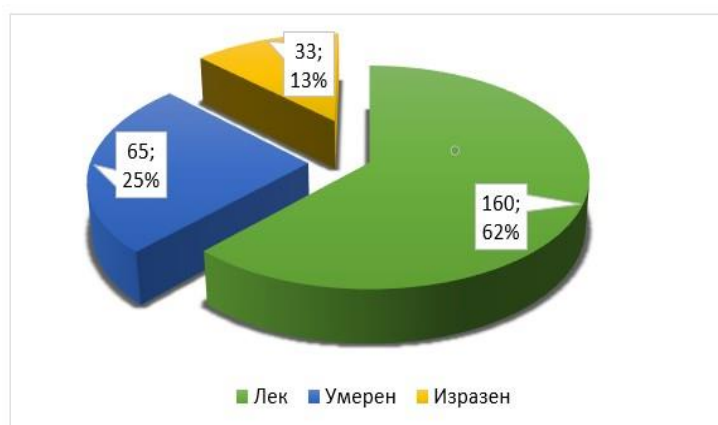
асцит, което съответства на данните от други проучвания и същевременно се разграничава от друго, което не намира връзка между тях. При 55.1% от нашите случаи с ХРС и 44.8% с ОБН има съпътстваща хипонатриемия, с което се потвърди, че същата значимо се асоциира с отклоненията в бъбречната функция. Посочените от други автори гранични стойности на натрий са съответно $<130.5 \text{ mmol/l}$ – 130 mmol/l за тяхната изява.

При 41.76% (N=71) от нашите случаи с ПСЕ, независимо от нейната степен, също има хипонатриемия, за разлика от останалите без, при които тя е налице в 17.8% (N=34). От друга страна, 62.2% от имащите лека хипонатриемия са с прояви на ПСЕ и 80.6% от тези с тежка такава. Резултатът показва значима връзка между тях, като тази зависимост е доказана и от предшестващи проучвания. Връзката между понижената стойност на серумния натрий и изявата на ПСЕ се свързва с промяна на осмотичното налягане и последващ мозъчен оток, което води до отклонение в редица неврологични функции. В този контекст би могла да се обясни високата честота на ПСЕ при хипонатриемични пациенти, което се наблюдава и в проведеното от нас изследване.

4. Анализ на хематологичните показатели:

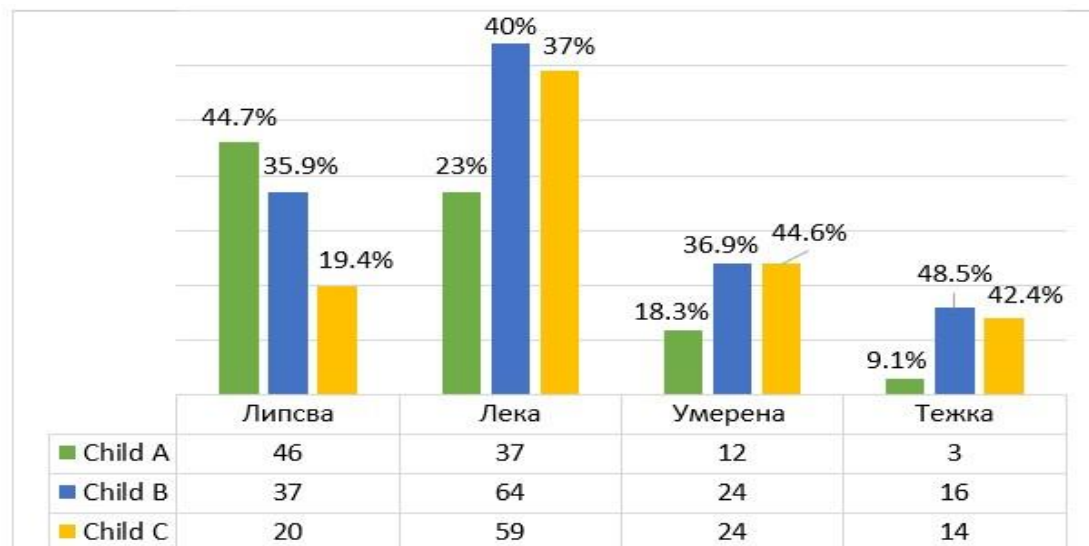
4.1 Анализ на анемичния синдром:

При 71% (N=258) от всички случаи се установи съпътстващ анемичен синдром, независимо от неговата тежест и стадий на заболяване. Преобладава лекостепенен в 62% (N=160) от всички с наличен такъв (N=258) (фиг. 35).



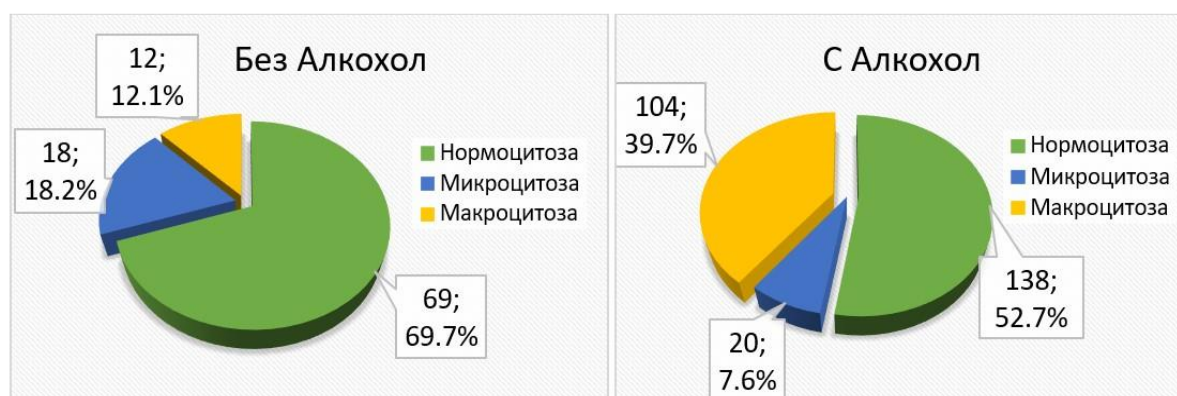
Фигура 35. Съотношение между случаите с анемичен синдром в зависимост от тежестта му

Разпределението на случаите в трите групи по Child показва, че с нарастване на стадия се увеличава, както честотата, така и тежестта на анемичния синдром. (Pearson Chi-Square test: 29.211, df 6, $p=.000$) (фиг. 36).



Фигура 36. Разпределение по Child в зависимост от тежестта на анемията

Разпределението в зависимост от вида на анемията според MCV и нейната тежест показва че, в изследваната популация преобладават случаите с нормоцитна анемия ($N=135$; 52.3%), която е предимно лека и умерена по степен. Макроцитната е втора по честота ($N=88$; 34.1%), която е също предимно лека и умерена по степен. В най-малобройната група ($N=35$; 13.56%) с микроцитна случаите са основно с тежка и умерена по степен анемия (Pearson Chi-Square test: 63.595, df 9, $p=.000$). При определяне на зависимостта между MCV (независимо от липсата или наличието на анемия) и етиологичния фактор се установи, че честотата на макроцитозата е значимо по-голяма при присъствие на алкохол в етиологията (72.57%; $N=262$): 39.7% ($N=104$), спрямо 12.1% ($N=12$), за всички останали етиологии ($N=99$; 27.42%). И в двете групи преобладават случаите с нормоцитоза, докато микроцитозата е по-честа при неалкохолна етиология. От всички с макроцитоза ($N=116$), алкохолна етиология се установи при 89.7% ($N=104$), а неалкохолна само при 10.3% ($N=12$) от тях. Резултатът показва статистически значима разлика в двете групи (Pearson-Chi Square test: $F=47.129$, df 3, $p=.000$) (фиг. 37).

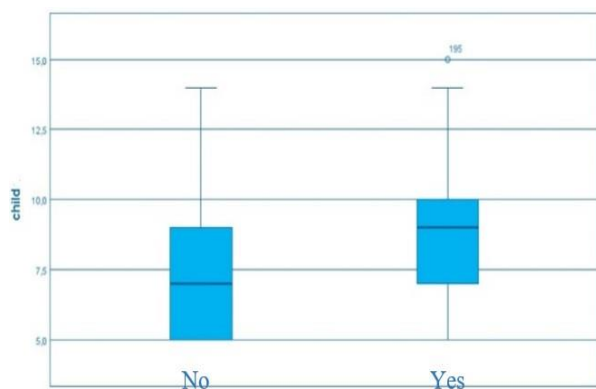


Фигура 37. Разпределение на случаите според MCV при неалкохолна и алкохолна етиология

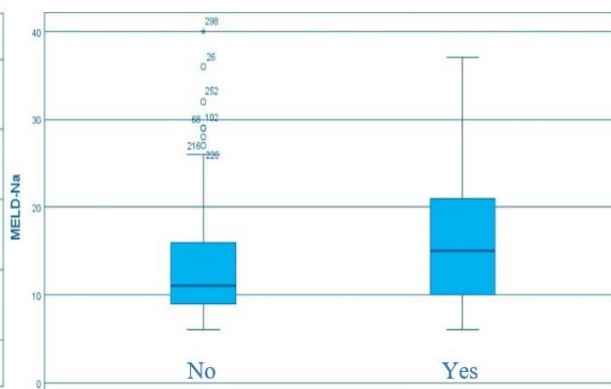
Таблица 7. Стойности на изследваните показатели с ANOVA:

Стадий	Стойност	Hb g/L	Er 10*12/L	MCV fl	MELD Na
Child A (N=98)	Mean±sd	121.27±21.66	3.96±.716	91.77±10.66	9.54±2.75
	Minimal	56	2.1	62	6
	Maximal	164	6.16	114.5	19
	95% CI:	116.98–125.55	3.81–4.10	89.65–93.88	8.99–10.08
		±4.28 (±3.5%)	±0.14 (±3.6%)	±2.11 (±2.3%)	±0.54 (±5.7%)
Child B (N=141)	Mean±sd	109.90±23.09	3.48±.740	94.45±12.02	13.6±4.88
	Minimal	46	1.37	59.5	6
	Maximal	170	5.46	129	30
	95% CI:	106.29–113.67	3.35–3.60	92.48–96.41	12.80–14.39
		±3.77 (±3.4%)	±0.12 (±3.5%)	±1.96 (±2.1%)	±0.79 (±5.9%)
Child C (N=122)	Mean±sd	105.25±20.72	3.14±.702	98.65±9.70	22.3±6.5
	Minimal	51	1.25	68	9
	Maximal	144	5.23	126	40
	95% CI:	101.57–108.92	3.01–3.26	96.92–100.37	21.14–23.45
		±3.67 (±3.7%)	±0.12 (±4.0%)	±1.72 (1.7%)	±1.15 (±5.2%)

Установи се статистически значима разлика по отношение на изчислените Child-Pugh точки при случаите без (7.44 ± 2.41) и със (8.76 ± 2.39) анемия (Mann-Whitney: Z -4.799; Asimp. sign. 2-tailed: $p = .000$) (фиг. 38). Установи се и статистически значима разлика в стойността на MELD Na при случаите без (13.80 ± 6.94) и със (16.09 ± 7.25) анемия (Mann-Whitney: Z -3.097; Asimp. sign. 2-tailed: $p = .002$) (фиг. 39).



Фигура 38. Child-Pugh при случаи без и със анемия



Фигура 39. MELD Na при случаи без и със анемия

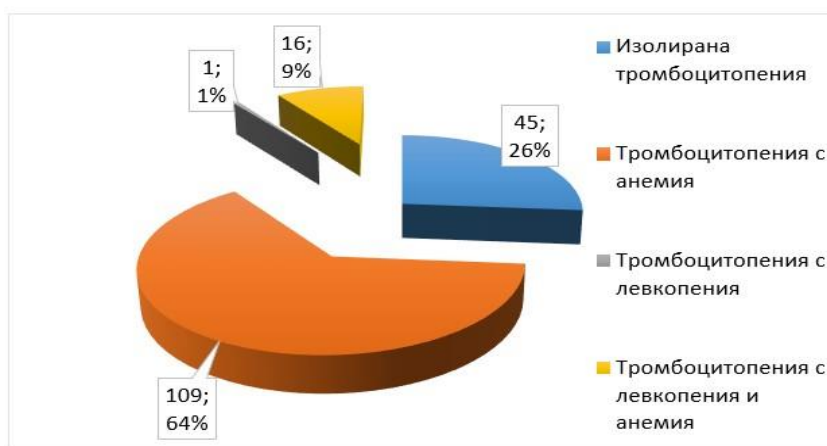
Обсъждане:

Най-честото хематологично отклонение в изследваната популация е наличието на анемичен синдром, наблюдаван при 71% (N=258) от всички случаи, като нашите резултати са съизмерими с получени от други автори (57.8%, 66%, 70.1%, 81%, 70.1%). Преобладаващ дял от тях са с лекостепенна анемия при 62% (N=160) от всички с такава, което е потвърдено и от други проучвания, независимо от установената различна честота (41.3%, 71.2%), посочена в тях. С нарастване на стадия по Child се увеличава честотата на анемията: съответно 53% в Child A, 72.22% в Child B и 79.5% в Child C. Полученият резултат е съизмерим с друго изследване, където същата е 57.9%, 80.9% и 87.5% в Child A, B и C. Измерените стойности на Hb и броят на Eг намаляват с прогресията на чернодробната болест, като средният и тежкия анемичен синдром основно се асоциират с Child B и C, което е съпоставимо с чужди резултати^{316,320,337,353}. Въпреки че понижението на Hb е съпроводено с нарастващ MELD Na, липсва строга зависимост за разлика от други изследователи, които посочват абсолютна връзка с него. Броят на Eг показва абсолютна значимост спрямо двата скоря, като в предшестващи изследвания е установено, че същият корелира по-добре с тежестта на чернодробното увреждане за разлика от измерената стойност на Hb^{40,49}. Статистически значима разлика се намери само в средната стойност на MELD Na при случаите без и със анемичен синдром в изследваната популация: съответно 13.80 ± 6.94 и 16.09 ± 7.25 . В проучвания е установена стойност на MELD Na от 12 като гранична за случаите с анемия. Тежък анемичен синдром се установи само при 13% (N=33) от всички с анемия, които са пропорционално разпределени в Child B и C, като е посочвана различна честота на същия (20.1%, 17.3%, 7.5%) в други изследвания. Наличните разлики най-вероятно се дължат на различия в

изследователските групи по отношение на брой, етиология, стадий на заболяването, както и на различна дефиниция на случаите с тежък анемичен синдром. Разпределението на нашите пациенти с анемия в зависимост от MCV показва, че най-често срещаната е нормоцитната при 52.3% (N=135), следвана от макроцитната при 34.1% (N=88), а най-рядка е микроцитната при 13.56% (N=35) от изследваните лица. Нашият резултат е съпоставим с данните от друго проучване с подобно разпределение: 51.4%, 30.9% и 16%. Изследвания по света показват, че нормоцитната анемия е най-често срещана в циротичната популация, с различна честота установена в тях (52%, 58.97%, 46%, 39.4%). Микроцитната анемия е най-рядка в нашата изследователска група, което съвпада с друго изследване (13.3%), но значимо се разграничава от други резултати, които посочват значително по-голяма честота (22.6%, 33.3%, 40%, 43.8%). Най-вероятната причина за получените разминавания е липсата на допълнителни биохимични маркери за оценка на желязната метаболитизъм с цел по-точно определяне на естеството ѝ, както и разлики, свързани с клинико-епидемиологичния профил на изследваните пациенти. От случаите ни с микроцитна анемия при 42.4% (N=14) от тях, същата е тежка по степен и свързана с висок Child клас, което съответства с данните от друго проучване. Според други изследователи тя се наблюдава по-често при компенсирано заболяване. Високата честота на макроцитозата се свързва с преобладаващата алкохолна етиология при нашите пациенти, което е съпоставимо с данните от други изследвания¹⁸⁶. От всички 116 случая с макроцитозата в цялата изследвана популация, независимо от наличието на анемия, при 89.7% (N=114) от тях се установи алкохолна етиология. Доказано е, че при 50% до 70.3% от алкохолните цирози има макроцитозата. MCV над 100 fl е важен предиктор за алкохолна етиология на хроничната чернодробна болест, независимо от това дали се съпътства от анемия, като честотата на макроцитозата сред злоупотребяващите варира от 64% до 84.5%^{209,263}. Установи се, че при 24.14% (N=28) от нашите случаи няма анемия. Значима връзка се потвърди между нарастващата стойност на MCV и Child-Pugh, което се свързва с преобладаващата алкохолна етиология в изследваната група и тежестта на чернодробна болест, като с MELD. На същата е близка по значимост, за разлика от други автори, които потвърждават абсолютна сигнификантност.

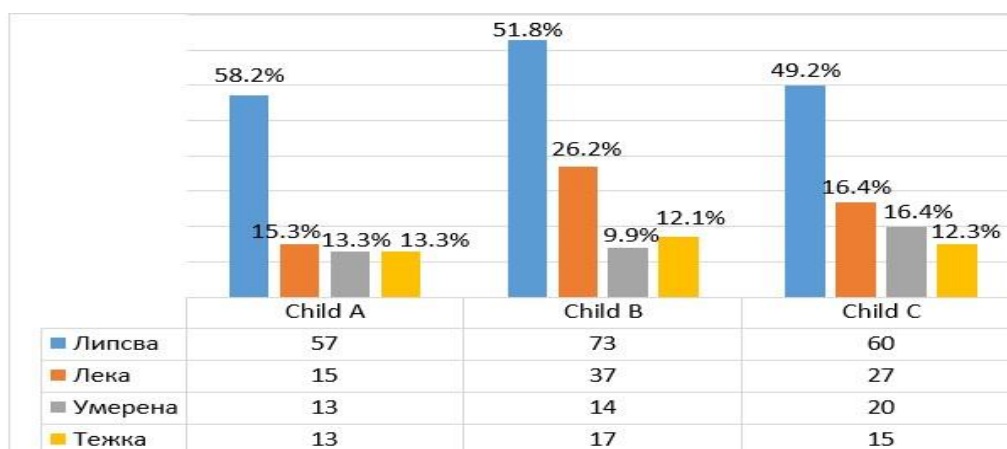
4.2. Анализ на тромбоцитния брой:

Тромбоцитопения се установи при 47.4% (N=171) от всички случаи, независимо от нейната тежест и стадий на заболяването, като лекостепенна е при 46% (N=79) от всички с налична. При 26% (N=45), или 12.46% от цялата изследвана циротична популация, същата е без други съпътстващи хематологични отклонения (фиг. 40). Най-честа е комбинацията ѝ с анемия при 64% (N=109) от всички с тромбоцитопения.



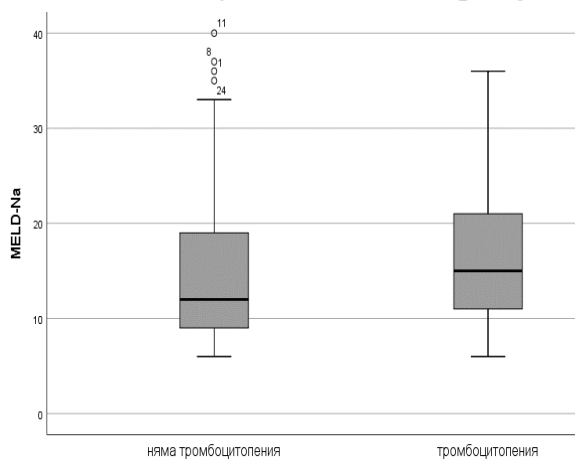
Фигура 40. Комбинация на тромбоцитопения с други хематологични отклонения

Разпределението на случаите със и без тромбоцитопения в зависимост от тежестта ѝ и стадия по Child не показва статистическа зависимост свързана с него, като и в трите групи по Child преобладават случаите без такава (Pearson Chi-Square test: 6.208, df 6, p=.400) (фиг. 41).

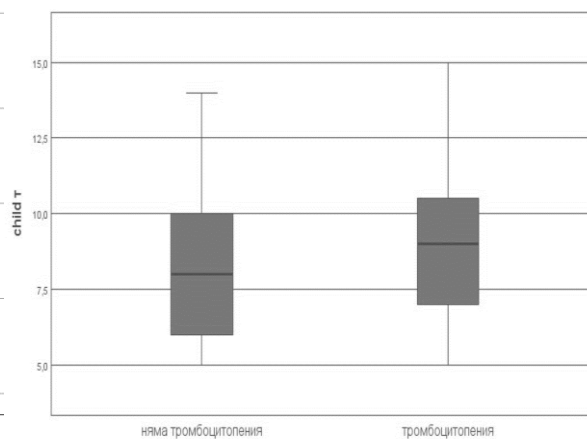


Фигура 41. Разпределение на случаите в зависимост от броя тромбоцити и стадия по Child

Липсва значима разлика в Child-Pugh точките при случаите без (8.20 ± 2.43 , median 8) и със тромбоцитопения (8.58 ± 2.51 , median 9) (Mann Whitney U: 14819.000; Wilcoxon W: 32964.00; Z-1.452; Asimp. sig.2-tailed: $p=.147$) (фиг. 42). Средната стойност на MELD Na е по-висока при тромбоцитопения (16.33 ± 6.83 , median 15), спрямо останалите без (14.62 ± 7.5 , median 12) (Mann-Whitney: Z-3.111; Asimp. sign.2-tailed: $p=.002$) (фиг. 43).

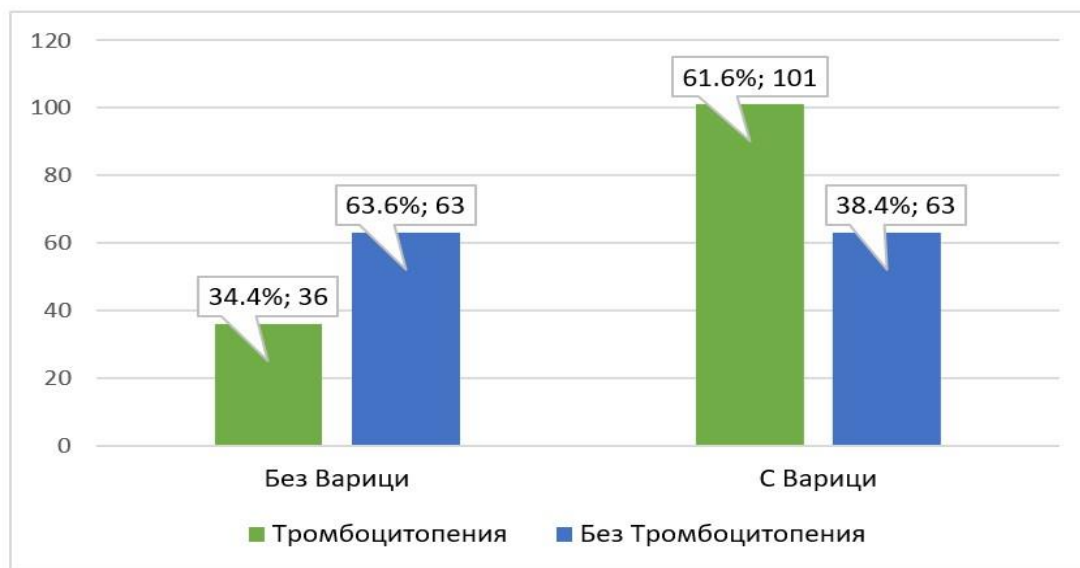


Фигура 42. MELD Na при случаи без и със тромбоцитопения



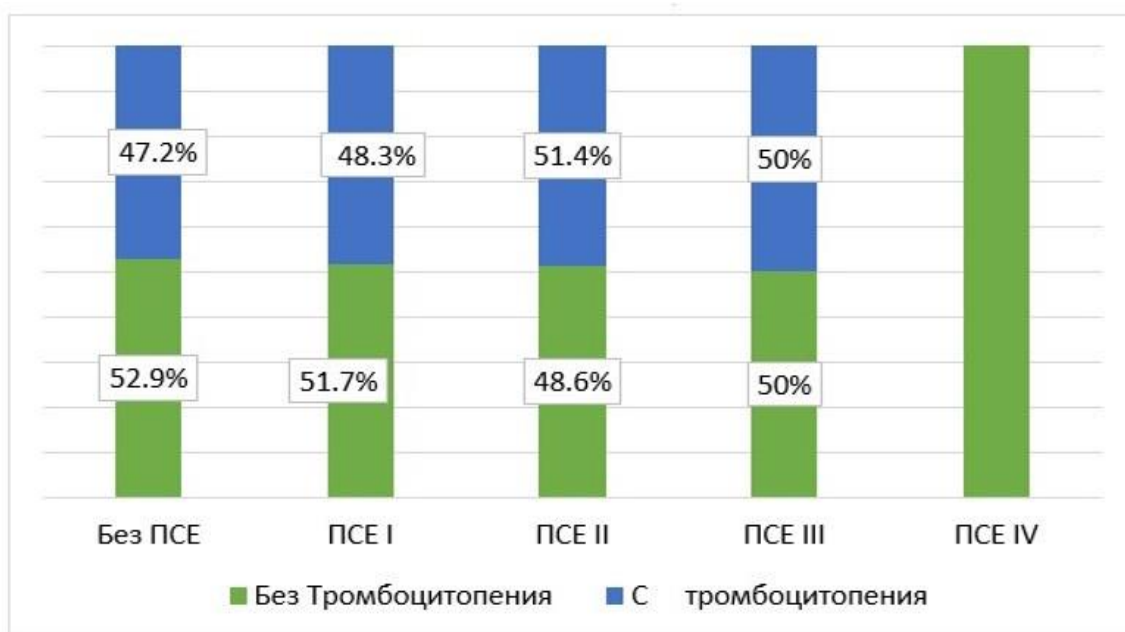
Фигура 43. Child-Pugh при случаи без и със тромбоцитопения

Тромбоцитопенията по-често се асоциира с неалкохолна етиология на заболяването ($N=58$; 58.6% за неалкохолна, спрямо $N=113$; 43.12% за алкохолна), въпреки липсата на статистически значима разлика между двете групи (Pearson Chi-Square test: 9.360, df 3, $p=.025$). Установи се значима разлика в средния брой тромбоцити при случаите без и със ЕВ, като с нарастване на техния размер броят им сигнификантно намалява (ANOVA: df 3, $F=7.938$, $p=.000$). При 73.7% ($N=101$) от всички с тромбоцитопения ($N=137$) има ЕВ, а от всички без ($N=126$) при 50% ($N=63$) от тях (Chi-Square test: 27.414, df 3, $p=.000$) (фиг. 44).



Фигура 44. Разпределение на случаите със и без тромбоцитопения в зависимост от наличието на EV

Разпределението на случаите със и без тромбоцитопения не показва статистическа зависимост, свързана с изявата на ПСЕ (Pearson Chi-Square test: 2.806, df 4, $p=.591$) (фиг. 45).



Фигура 45. Разпределение на случаите със и без тромбоцитопения в зависимост от ПСЕ

Обсъждане:

В нашето изследване тромбоцитопения се намери при 47.4% (N=171) от всички пациенти, независимо от нейната тежест и стадий на заболяването. Резултатът е в съответствие с данни от други проучвания (48.7%, 50%, 51%) и съответно се разграничава от автори, които установяват по-голяма честота (56%, 58.9%, 60%, 61.4%, 64%). Получените разлики най-вероятно са свързани с различен дял на декомпенсираните случаи в сравняваните популации. При 26.3% (N=45) от всички с тромбоцитопения или 12.46% от цялата циротична популация, същата е изолирана. Това показва, че установяването ѝ може да е повод за изключване и на хронична чернодробна болест в диференциално-диагностичен план. В проучване е доказано, че 35% от случаите с нисък тромбоцитен брой, подложени на костномозъчна биопсия, са с недиагностицирана до момента чернодробна цироза³⁴⁶. Нашите данни показаха липса на статистическа зависимост, свързана с етиологията, въпреки по-голямата честота при неалкохолна, което съответства на резултатите от други изследвания. Не се установи зависимост между броя на тромбоцитите и стадия по Child-Pugh, което се разграничава от изследване, в което е установена такава близка до сигнификантност. В друго проучване прогресията на заболяването към Child B и C е свързана с намаляване на броя им в обратна зависимост. Същият не показва зависимост и с нарастването на MELD Na, съответстващо на изследване, което доказва липса на връзка между тях и размера на далака. Установи се само значима разлика в средната стойност на MELD Na при сравняване на случаите със и без тромбоцитопения, което съвпада с получените данни от други изследвания. Средната стойност, установена от тях (16.89 и 19.7) при наличие на тромбоцитопения, е близка до нашия резултат. Вероятната причина за получените разминавания е свързана с етиологичния профил на изследваните групи, като в нашата основен дял заема алкохолната етиология, а в групите за сравнение преобладава вирусната. В подкрепа на твърдението е проведено изследване, в което е установено, че тромбоцитопенията корелира добре с тежестта на цирозата при вирусна етиология, но не и с алкохолна такава. Въпреки гореизложеното, е доказано, че при еднакъв MELD Na и съпътсваша тежка тромбоцитопения, отчетената смъртност е три пъти по-голяма. При 73.7% (N=101) от нашите пациенти с тромбоцитопения в групата с осъществена ФГС се установиха ЕВ. От всички с ЕВ (N=164), при 61.6% (N=101) има тромбоцитопения, с което се потвърди наличието на зависимост между тях. Тези данни са в съответствие

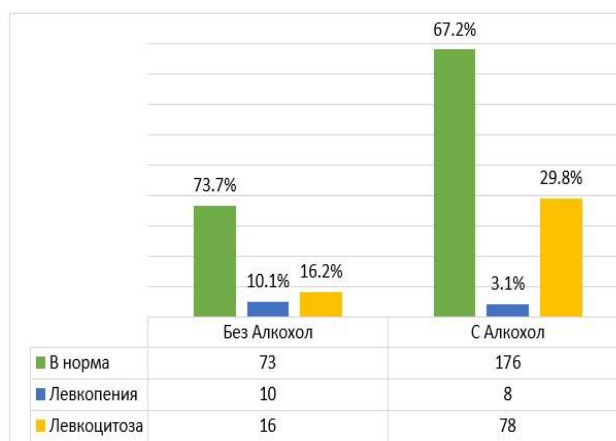
и с предшестващи изследвания. С появата им и нарастване на техния размер, броят на тромбоцитите значимо намалява, което също е в съгласие с други автори^{15,165,349,383}. Независимо от този факт, е доказано, че тежестта на тромбоцитопенията няма пряка зависимост с риска от варикозно кървене при проучване на случаи с високостепенни варици след TIPS. Установи се граничен брой на тромбоцитите от $181 \times 10^9/L$ с чувствителност 73% и специфичност 54.5%, предсказващ тяхната поява, който се разграничава значимо от посочения в друго изследване от $123 \times 10^9/L$ с чувствителност 75% и специфичност 65%. Въпреки че тромбоцитопенията предсказва появата на ЕВ, чувствителността на метода е недостатъчно надеждна за приложение в клиничната практика³⁴⁹. От друга страна, установяването на нормален брой тромбоцити не изключва възможността за наличие на ЕВ при съмнение за хронично чернодробно заболяване. В нашето изследване не се намери зависимост между появата ѝ и излявата на ПСЕ, за разлика от други проучвания, които посочват, че комбинацията ѝ с хипоалбуминемия и удължено INR по-често е свързана с когнитивна дисфункция.

4.3. Анализ на левкоцитите в изследваната популация:

От всички изследвани ($N=361$), 69% ($N=249$) са с нормален брой левкоцити, 26% ($N=94$) с левкоцитоза и 5% ($N=18$) с левкопения, независимо от стадия на заболяването. При 89% ($N=16$) от случаите с левкопения, същата е в комбинация с тромбоцитопения и анемия, при 1 има само левкопения и анемия, а при 1 левкопения с тромбоцитопения. Няма изолиран случай на левкопения в изследваната популация (фиг. 46). Разпределението в зависимост от броя левкоцити показва зависимост, свързана с етиологията, като левкоцитозата се асоциира предимно с алкохолна, а левкопенията с неалкохолна етиология (Pearson Chi-Square test: 12.716, df 2, $p=.002$) (фиг. 47). От всички с левкопения в групата с неалкохолна етиология ($N=10$), 70% ($N=7$) са с чиста вирусна етиология, от които 85.7% ($N=6$) с хепатит С и 14.3% ($N=1$) с хепатит В, и 30 % ($N=3$) с други етиологии.

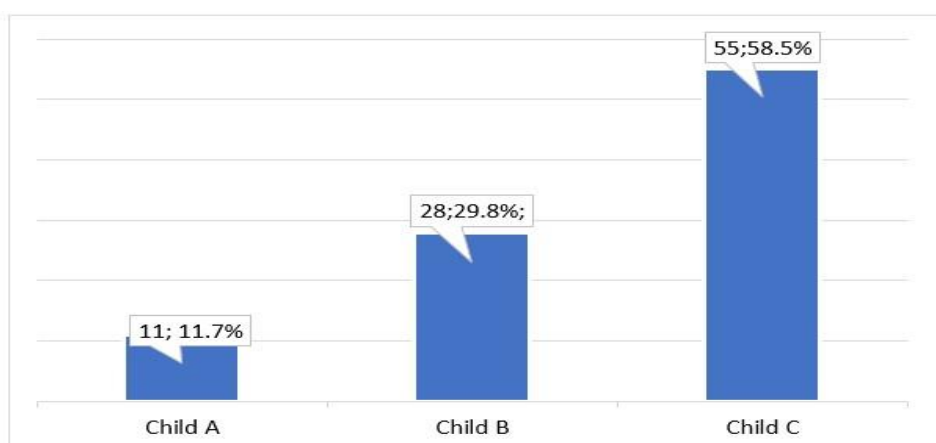


Фигура 46. Комбинация на левкопенията с други хематологични отклонения



Фигура 47. Разпределение по етиология и брой левкоцити

Случаите с нормален брой левкоцити са пропорционално разпределени и в трите групи по Child, докато броят на тези с левкоцитоза сигнификантно нараства със стадия по Child (Pearson Chi-Square test: 40.265, df 4, $p=.000$) (фиг. 48).



Фигура 48. Разпределение на случаите с левкоцитоза по Child

Обсъждане:

В нашето изследване левкопения се намери при 5 % (N=18) от всички случаи, като тя е най-рядкото хематологично отклонение в изследваната популация. Най-голям дял от пациентите са в Child A и B. Установено е, че честотата ѝ при компенсирана новооткрита цироза е около 5.5% с последващо увеличаване при прогресия на заболяването³¹⁰. Нашият резултат значимо се разграничава от други проучвания, които посочват значително по-голяма честота (12%, 15.6%). Като възможна причина се обсъди разликата в приетата прагова стойност за левкопения (под 4), както и по-

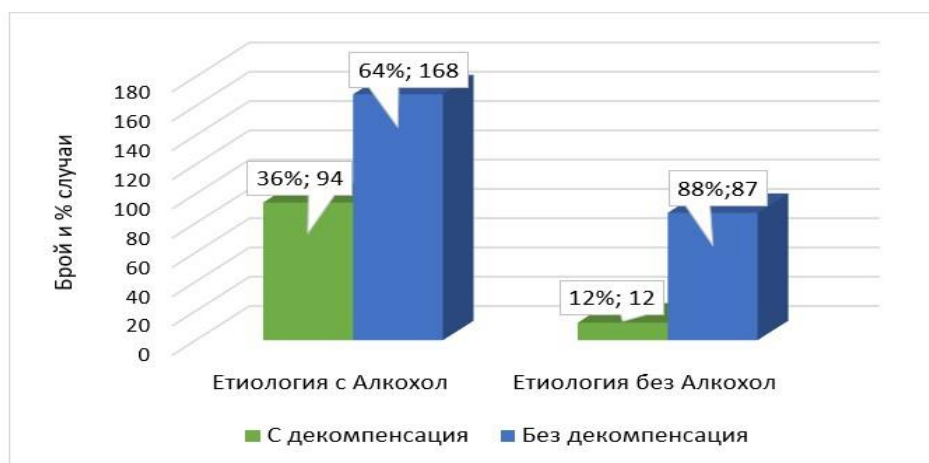
голям дял на вирусната етиология в техните популации. Нашите данни показваха, че по-често левкопенията се асоциира с вирусна етиология, което е установено и от други автори. В проведеното от нас изследване няма изолиран случай на левкопения. Най-честа е комбинацията ѝ с тромбоцитопения при 94.4% (N=17), като в 83.33% (N=15) е налице и съпътстващ анемичен синдром. Това подкрепи предположението, че появата ѝ най-вероятно настъпва след изявата на другите хематологични отклонения. В проучване е установено, че понижението на левкоцитите хронологично следва тромбоцитопенията, като тяхната комбинация е свързана с напреднала фиброза и по-лоша прогноза дори в компенсирани стадии на болестта. При 26% (N=94) от цялата популация се установи левкоцитоза, като в различни изследвания е посочвана различна честота (18%, 30%, 45.6%) на същата. Намери се зависимост с по-висок Child-Pugh стадий и MELD Na score. С това се потвърди, че наличието ѝ е свързано с декомпенсация на заболяването. Тази констатация е в съгласие и с резултати от други проучвания^{256,414}. Повишаването на левкоцитния брой с неутрофилия, като израз на системен възпалителен отговор, се свързва с наслагване на остра върху хронична чернодробна недостатъчност и с повишена краткосрочна смъртност. При оценка на зависимостта между появата на левкоцитоза и етиологичния фактор се установи, че от всички наши случаи с левкоцитоза (N=94), 83% от тях са с алкохолна етиология, което също е в съответствие с други изследователи. Доказано е, че при алкохолна етиология на цирозата броят на левкоцитите е по-висок в сравнение с останалите етиологии, независимо от липсата на съпътстваща инфекция⁹³.

V. Анализ на случаите с остър алкохолен хепатит наслоен върху цироза:

1. Демографски характеристики:

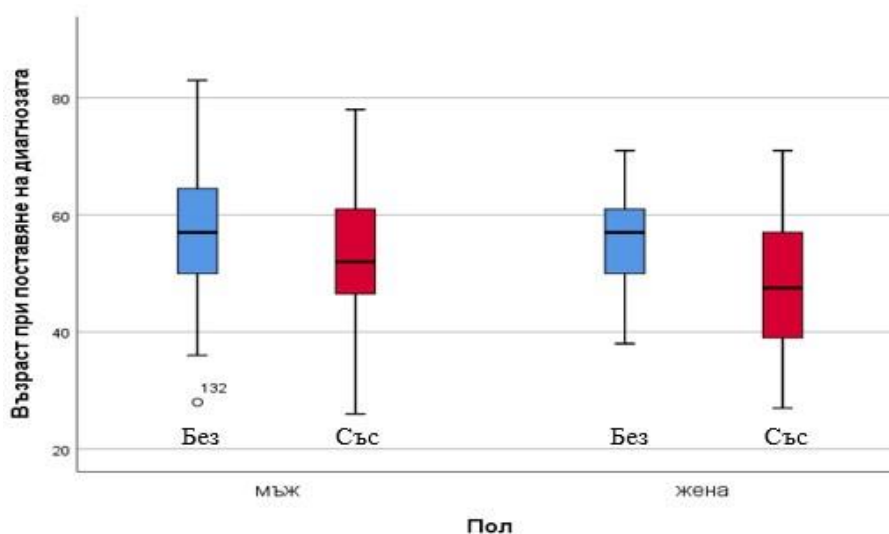
От всички изследвани (N=361), при 29.4% (N=106) се установи остро настъпила декомпенсация, независимо от нейната причина (без случаи с остра хеморагия) и етиологията на заболяването. От всички случаи без алкохол в етиологията (N=99), при 12% (N=12) от тях има остра декомпенсация, а при останалите с алкохолна етиология (N=262), същата се среща при 36% (N=94) от тях. От всички остро декомпенсирани с алкохолна етиология (N=94) при 90.4% (N=85) причината е свързана с наслоен АХ, а при останалите 9.6% (N=9) е налице друга причина. Полученият резултат

показа, че честотата на острата декомпенсация към момента на диагностициране е значимо по-голяма при алкохолна етиология на заболяването и основно е свързана с наслоен АХ (Pearson Chi-Square test: 47.187, df 3, $p=.000$) (фиг. 49).



Фигура 49. Разпределение между случаите със и без декомпенсация в зависимост от етиологията

От всички жени с алкохол в етиологията ($N=52$), 42% ($N=22$) се диагностицират с АХ, докато при мъжете ($N=210$) само 30% ($N=63$) от тях (Fisher'Exact Test: 2-tiled: $p=.001$, 1-tailed: $p=.064$). От всички с АХ, 74% ($N=63$) са мъже и 26% ($N=22$) жени. Случаите с АХ са по-млади, като тази разлика е по-отчетлива при жените, въпреки липсата на установена абсолютна сигнификантност ($df\ 1$, $F=4.388$, $p=.037$) (фиг. 51).



Фигура 51. Възрастово разпределение при мъже и жени

Обсъждане:

В проведеното от нас изследване се установи, че 29.4% (N=106) от всички (N=361) анализирани случаи са с остра декомпенсация при тяхната първа хоспитализация, като честотата ѝ е значимо по-голяма при алкохолна етиология – 36% (N=262) от случаите, спрямо 12% (N=99) при останалите етиологии. Резултатите са в съответствие с предшестващо проучване, в което 29.1% от хоспитализираните с цироза се представят с остра декомпенсация. Същата е основно обвързана с алкохолна етиология на заболяването. Установено е, че основен преципитиращ фактор за настъпването ѝ е персистиращата алкохолна консумация и по-рядко съпътстваща инфекция или реактивация на хроничен вирусен хепатит, както и гастроинтестинално кървене. В 23.6% от цялата изследвана циротична популация (N=361) същата се дължи на наслоен АХ, а при останалите 5.8% са налични други причини за нейната поява (без кръвоизлив от ГИТ), които не са проучвани от нас. По литературни данни в една трета от случаите острата чернодробна декомпенсация е свързана със съпътстващ АХ. Появата му е резултат от прекомерна и продължителна консумация на алкохол, като същият се наблюдава по-често на терена на подлежаща чернодробна цироза (в 37.3% до 83% от случаите). Разпространението му показва големи географски различия, с най-висока честота в Западна и Южна Европа и Великобритания, и съответно най-ниско в мюсюлманските страни. В САЩ същото е с голяма хетерогенност, свързана със съчетанието на различни етноси. Действителната му честота не е точно определена поради предшестващ олигосимптомен период и недиагностициране. Според проведен метаанализ, честотата на острата чернодробна недостатъчност при цироза в Европа е около 30.9%, при дял на алкохолната етиология в 60.3% от случаите, като АХ е наличен при 24.5% от засегнатите. Данни от САЩ показват честота: 28.7%, Индия: 24.6%, Китай: 14.4-33.7% и относително по-висока честота в Япония: 39.3% и Корея: 67.4%, въпреки по-ниския дял на алкохолна етиология в техните популации. В изследваните от нас случаи (N=85) с АХ преобладават мъжете: 74% (N=63). Получените резултати са в съответствие с други изследвания, които също посочват водещо засягане на мъжкия пол (55.73%, 61.2%, 69.7%, 70.1% и 95.18%). От всички (N=103) жени в цялата проучвана група, при 49.5% (N=51) се установи алкохолна етиология, като 43% (N=22) от тях се представят с АХ при тяхното диагностициране, за разлика от мъжете: 30%. Доказано е, че въпреки по-рядкото засягане на жените като цяло, увреждащото въздействие на

алкохола при тях е проявено в по-голяма степен дори при по-малки количества и те са по-склонни да имат тежки форми на АХ. Отчитащата се тревожна тенденция с нарастваща честота на алкохолна употреба сред младите жени в последните години се свързва с по-висока честота на психичните разстройства и нисък социален статус. Установихме, че основно е засягането на активната възраст, като при мъжете същата е 53.95 ± 11.49 г., за разлика от жените, които са по-млади 48.41 ± 10.76 г., но без статистически значима разлика между тях. Получените резултати са в съответствие и с други изследователи, които установяват, че основно е засягането между 40–60 г. Посочва се различна средна възраст на изследваните от тях популации, като представените данни са съпоставими с нашите.

2.Честота на наблюдаваните усложнения и стойности на лабораторните показатели при АХ:

Не се установи статистически значима разлика в честотата на асцитата при случаите със и без АХ, въпреки че при АХ е по-голяма (Fisher Exact's test: 2-sided: $p=.316$, 1-sided: $p=.161$). Честотата на ПСЕ, независимо от нейната степен е сигнификантно по-голяма при случаите с АХ (Fisher Exact's test: 2-sided: $p=.005$, 1-sided: $p=.003$). Честотата на ХРС и ОБН е малко-по-голяма при АХ, като получената разлика в двете групи е гранично сигнификантна (Pearson Chi-Square test: 7.626, df 3, $p=.054$).

Установи се статистически значимо нарастване в стойността на Child-Pugh точки (Mann-Whitney test: $Z -8.928$; $p=.000$), MELD Na (Mann-Whitney test: $Z -9.211$; $p=.000$) и ALBI score (Mann-Whitney test: $Z -8.356$; $p=.000$) при случаите с АХ, спрямо останалите без такъв (табл. 7).

Таблица 7. Стойности на трите скорa при случаи без и със АХ

Показатели	Без АХ N=177	С АХ N=85	df	F	p-value
Child-Pugh (mean±sd)	7.93±2.08	10.79±1.98	1	111.735	.000
MELD Na (mean±sd)	13.57±6.19	22.55±6.56	1	116.135	.000
ALBI score (mean±sd)	-1.88±0.74	-0.91±0.49	1	118.766	.000
N=262; Брой валидирани случаи; ANOVA test					

Изследваната група случаи с АХ (N=85) е разделена на две подгрупи – лека и тежка форма в зависимост от стойността на MELD Na < и > 20. Установиха се значими разлики в изчислените Child-Pugh точки, ALBI и MELD Na, което основно е свързано с нарастване на билирубина и INR, както и със задълбочаване на хипоалбуминемията, като най-значими фактори, определящи чернодробната функция. Средният брой левкоцити нараства с прогресията на чернодробната дисфункция, докато останалите хематологични показатели не показват зависимост. Средната стойност на уреята и креатинина е по-висока, а на натрия по-ниска в групата с тежък АХ (табл. 8).

Таблица 8. Стойности на лабораторните показатели при случаи с лек и тежък АХ

Показател mean±sd	MELD Na <20 N=38(44.7%)	MELD Na>21 N=47(55.3%)	ANOVA			Mann-Whitney p<0.05
			df	F	Sig	
АСАТ	187.30±251.52	174.71±103.23	1	.098	.755	.150
АЛАТ	72.03±129.02	65.61±47.05	1	.100	.753	.086
АСАТ/АЛАТ	3.32±1.69	3.09±1.73	1	.378	.540	.488
ГГТ	1095.68±1138.99	668.47±763.58	1	4.254	.042	.052
АФ	209.48±128.84	197.19±102.80	1	.239	.626	.895
Албумин	29.36±6.45	25.49±3.71	1	11.983	.001	.008
Общ билирубин	113.40±77.96	223.44±119.79	1	19.825	.000	.000
Дир.билирубин	90.98±76.52	176.93±97.03	1	19.825	.000	.000
Серумен натрий	137.82±3.74	131.79±5.73	1	31.198	.000	.000
INR	1.36±0.313	1.77±0.45	1	22.30	.000	.000
Фибриноген	257.73±121.67	214.80±113.89	1	2.808	.098	.065
Урея	4.15±2.81	9.48±9.71	1	10.709	.002	.002
Креатинин	71.22±50.96	139.57±141.73	1	7.988	.006	.009
Хемоглобин	110.53±19.51	104.06±22.82	1	1.913	.170	.233
Еритроцити	3.24±0.62	2.99±0.63	1	3.231	.076	.084
MCV	101.17±5.59	101.96±10.6	1	.168	.683	.234
Тромбоцити	161.34±84.14	155.74±83.51	1	.094	.760	.234
Левкоцити	9.57±4.35	12.86±6.37	1	7.330	.008	.004
Child-Pugh точки	9.92±2.12	11.49±1.55	1	100.21	.000	.000
ALBI score	-1.20±.514	-0.68±.323	1	8.792	.004	.000
MELD Na	16.74±2.59	27.26±4.77	1	148.617	.000	.000

С ROC крива се определи cut-off на ALBI (AUC .806): -0.675 (чувствителност 55.3% и специфичност 94.7%), на Child-Pugh (AUC .723): 11.50 точки (чувствителност 57% и специфичност 76%) и общ билирубин (AUC .846): 101.25 $\mu\text{mol/l}$ (чувствителност 93.6% и специфичност 63.2%), предсказващи тежък АХ.

При изследване на корелацията между основните биохимични показатели в цялата група с участие на алкохол в етиологията (N=262) се установи значима положителна корелация между нарастващата стойност на АСАТ, общия билирубин и ГГТ, както и положителна корелация между нарастващата стойност на ГГТ и АФ. Значима корелация се установи и между нарастващата стойност на общия билирубин и протромбиновото време, и намаляващата стойност на серумния албумин (табл. 9).

Таблица 9. Корелация между изследваните показатели

Показатели	Pearson correlation	Sign (2-tailed)	Spearman's cho correlation	Sign (2-tailed)
АСАТ/АЛАТ ratio /Алб.	-.250**	.000	-.262**	.000
АСАТ/АЛАТ ratio /Бил.	.250**	.000	.312	.000
АСАТ/АЛАТ ratio / INR	.165	.007	.204	.001
АСАТ/Албумин	-.091	.142	-.194	.002
АЛАТ/Албумин	-.011	.858	-.005	.933
АСАТ/ Общ билирубин	.333**	.000	.578**	.000
АЛАТ/ Общ билирубин	.168	.006	.373**	.000
АСАТ/ГГТ	.378**	.000	.618**	.000
АЛАТ/ГГТ	.247**	.000	.479**	.000
АСАТ/АЛАТ ratio/ГГТ	.207**	.000	.253**	.000
ГГТ/АФ	.582**	.000	.541**	.000
ГГТ/ Общ билирубин	.314**	.000	.232**	.000
ГГТ/INR	-.231**	.000	-.269**	.000
Общ билирубин/ INR	.380**	.000	.542**	.000
Серумен албумин/ INR	-.477**	.000	-.521**	.000
АЛАТ/INR	-.056	-.149	-.048	.438
АСАТ/INR	.002	.976	.106	.086
Албумин/ Общ билирубин	-.338**	.000	-.453**	.000
Албумин/Дир. билирубин	-.328**	.000	-.475**	.000
N=262: брой валидирани случаи; sign $p < 0.01$ **				

Не се установи корелация между стойността на ГГТ с ALBI (Pearson correlation: **-.029**, Sign. 2-tailed: $p=.640$), Child (Pearson correlation: **-.097**, Sign. 2-tailed: $p=.116$) и MELD Na (Pearson correlation: **.030**, Sign. 2-tailed: $p=.630$). АСАТ/АЛАТ отношението показва слаба положителна корелация с тях (Pearson correlation: **.308****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за ALBI; **.185****, Sign. 2-tailed: $p=.003$ за MELD Na; **.310****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за Child). Слаба отрицателна корелация се установи между броя на еритроцитите с трите скорпа (Pearson correlation: **-.437****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за ALBI; **-.265****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за MELD Na; **-.391****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за Child). Слаба отрицателна корелация се установи между стойността на серумния натрий и трите скорпа (Pearson correlation: **-.355****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за ALBI; **-.417****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за MELD Na; **-.327****, Sign. 2-tailed: $p=.000$ за Child). Намерените корелационни коефициенти са подобни при сравняване на показателите и с трите скорпови системи, като получените за Child и ALBI са приблизително еднакви.

Обсъждане:

При сравняване между групите без и със АХ в популацията с алкохолна етиология на цирозата ($N=262$) се установи статистически значима разлика в измерените стойности на АСАТ, АЛАТ, ГГТ и АФ. Същите са по-високи при случаите с такъв. Повишаването на АТ, съпроводено със значимо отклонение и в други показатели, като повишен билирубин, удължено протромбиново време, по-нисък брой тромбоцити и по-високи левкоцити, се спряга за лабораторен белег на остра декомпенсация при алкохолна цироза. Тя най-често се асоциира с АХ и/или инфекция и може да бъде предвестник за настъпваща ОЧН⁴⁵. В нашето изследване не се установи статистически значима разлика в стойностите на ензимите при сравняване между леката и тежка форма на АХ, с изключение на ГГТ, която е близка до сигнификантност. Измерената средна стойност на АСАТ е по-висока при случаите с АХ, спрямо останалите без, с което се прие, че нейното повишаване, заедно с отклонения и в други лабораторни маркери, е показателно за декомпенсация, свързана с него. Въпреки това, при сравняване между лека и тежка форма на АХ не се отчита разлика, с което се потвърди, че същата няма връзка с тежестта на чернодробното увреждане. В изследваните от нас случаи със и без АХ, АЛАТ е минимално отклонена от нормата, със средна стойност, близка до референтната, като при тежък

АХ дори е по-ниска. Липсва корелация с другите показатели, отразяващи тежестта на чернодробното увреждане, като албумин и INR, и е налице слаба положителна с общия билирубин. Нашият резултат потвърди, че изследването на АЛАТ не е показателно за чернодробна декомпенсация при АХ. Завишаването на АСАТ при АЧБ е свързано с освобождаването на неговата митохондриална фракция от зона 3 на чернодробното делче, докато ниската стойност на АЛАТ е резултат от липсата на вит. В6, като кофактор, необходим за неговата синтеза. В проучване е установено, че абсолютните стойности на АТ при АХ са значително по-ниски, а АСАТ/АЛАТ отношението е по-високо в сравнение с вирусен или друг хепатит. При последните същите са значително увеличени в резултат на хепатоцелуларното увреждане, с преобладаващо покачване на АЛАТ. АСАТ/АЛАТ отношението показва статистически значима разлика в средната си стойност – 2 при липса на АХ и 3 при наличен АХ, но без възможност за разграничаване между неговата лека и тежка форма. Резултатът потвърди, че нарастването му е свързано с влошаване на чернодробната функция, което е в съответствие с данните на други изследователи²⁵⁷. Доказано е, че то е лош предсказващ фактор за смъртност, независимо от Child-Pugh стадия, възрастта и етиологията на цирозата, като при алкохолна е по-високо. Установена е и корелация между него и повишената стойност на серумния билирубин в отговор на задълбочаващата се чернодробна дисфункция. Нашият резултат показва също слаба положителна корелация с него, която е значимо по-голяма, ако се имат предвид само абсолютните стойности на АСАТ. От друга страна, се намери и слаба отрицателна корелация, свързана с понижените стойности на албумин. При изследваните от нас пациенти се отчете значително повишаване на ГГТ, с голям диапазон на измерената стойност, с максимална достигаща до 5169 UI/ml. Значимото покачване на ГГТ, което не се спряга със стойността на АФ, е показателно за алкохолна етиология^{19,124}. Това се наблюдава при продължителност на злоупотребата над 10 години и е резултат на отключен оксидативен стрес от етанола. Установено е, че най-високите нива се измерват при АХ в сравнение с останалите видове хепатити¹⁶⁸. В нашето изследване неговата стойност показва положителна корелация с АТ, по-специално с АСАТ, което е съпоставимо с данните на други изследователи. Намери се статистически значима разлика в неговите стойности в групата без и със АХ. Резултатът потвърди, че по-високите ензимни нива са свързани с по-продължително и по-тежко чернодробно

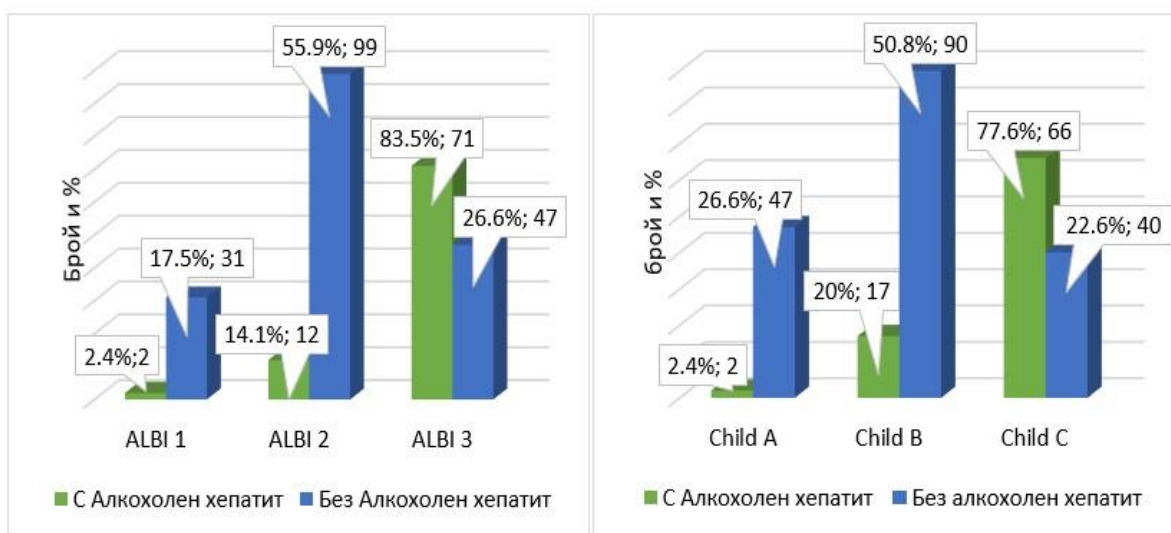
увреждане. Не се установи обаче значима разлика в неговата стойност между леката и тежка форма на заболяването, както и корелация с Child, ALBI и MELD Na. Това показва, че неговата стойност не е пряко обвързана с тежестта на чернодробната дисфункция. АФ е в норма или незначително повишена, но независимо от това, със значима разлика при сравняване на случаите без и със АХ. Същата показва положителна корелация с нивото на ГГТ, като не се установи разлика в нейната стойност между леката и тежка форма на АХ. В проучвания е доказано, че двукратно повишение над референтната граница е лабораторно необичайно, като съотношение ГГТ/АФ над 2.5 е показателно за алкохолна етиология. Въпреки че отклонение от нормата се наблюдава рядко, същото се свързва с по-тежко клинично протичане, което се потвърди от нашите резултати. При 30% от случаите повишаването ѝ се дължи на холестазна форма на АХ, като това е доказано върху хистологични модели и е проява на по-тежко чернодробно увреждане^{302,408}. Нарастването над 1.5 пъти от референтната стойност и липсата на отговор от кортикостероидно лечение се считат за лош прогностичен фактор, свързан с повишена 90-дневна смъртност при тежък АХ. Установи се по-ниска средна стойност на серумен албумин при случаите без АХ, която показва обратна корелация с общия билирубин и INR. Тази промяна се свързва с напреднала цироза при изследваните от нас пациенти. Задълбочаването на хипоалбуминемията при случаите с АХ показва значима връзка с неговата тежест, като същата е отговорна за прогресирането на чернодробната декомпенсация, провокирана от него. Хипоалбуминемията и по-голямата възраст на пациентите се свързват и с липсата на отговор от провежданото лечение в предшестващо проучване. Иктер се установи при 100% от изследваните наши пациенти с АХ, като се доказва абсолютна сигнификантност, свързана с тежестта на чернодробната дисфункция. В други проучвания честотата му варира от 75% до 100%. Установено е, че високите нива на билирубин могат да прогнозират самостоятелно краткосрочната смъртност, дори без оценяване с други скорови системи²²⁸. Задълбочаваща се хипоалбуминемия, нарастваща хипербилирубинемия, нарастващ INR, въпреки минималните разлики в неговата стойност, както и тенденция към хипонатриемия при нашите случаи с АХ се свързват със задълбочаване на чернодробната декомпенсация и вероятно с по-голяма честота на усложненията при тях. В различни проучвания е установено, че същите имат отношение към повишената краткосрочна смъртност. При нашите пациенти с АХ асцит се

среща при 74.1% (N=63), спрямо 67.2% при останалите без. Липсата на значима разлика между двете групи вероятно е свързана с факта, че същият се развива на терена на предшестваща декомпенсирана цирроза. В други изследвания е докладвана различна честота на наблюдавания асцит (47.54%, 56%, 83%, 100%). ПСЕ се установи при 70.6% (N=60), спрямо 52% (N=92) при останалите, независимо от нейната степен. Въпреки установената статистическа разлика, честотата ѝ е относително висока и в групата без АХ, вероятно поради същата причина. Различни проучвания посочват различна честота на ПСЕ в техните популации (29.95%, 83.3%, 85.5%). Установи се ниска честота на ХРС (11.5%; N=10) и ОБН (7.1%; N=6), но независимо от този факт тя е по-голяма спрямо останалите без АХ. От всички 29 случая с ХРС в цялата изследвана популация (N=361), 25 (86.2%) от тях са с алкохолна етиология. Резултатите показаха, че отклоненията в бъбречната функция основно се асоциират с алкохолната етиология на цирозата и са с относително висока честота при случаите с наслоен АХ. Появата на остро бъбречно увреждане, предшестващо или в хода на клиничното протичане, е свързана с повишена смъртност, независимо от тежестта на чернодробната увреда³⁸². Тези случаи съответно имат по-висок Child и MELD Na score¹⁸⁹. Редица проучвания посочват, че повишените стойности на креатинин имат ключово значение при ОЧН и предвещават нейната лоша прогноза. Непосредствената причина за смърт се свързва със задълбочаваща се бъбречна недостатъчност, сепсис или кръвоизлив. В нашето изследване няма статистически значима разлика в средната стойност на серумен креатинин при сравняване на случаите без и със АХ, като при тежък АХ същите са по-високи. Стойността на уреята също не показва различие, свързано с появата на АХ, като при тежките случаи е значимо по-висока. В проучване е установено, че увеличаването ѝ дори с 1 mg/dl (0.17 mmol/l) в хода на АХ се свързва с нарастване на риска от смърт с 2.3%. Доказана е и U-образна зависимост между нейното ниво и степента на чернодробното увреждане. Нива под 3.5 mg/dl (1.58 mmol/l) се наблюдават при напреднала чернодробна фиброза и цирроза, в резултат на намаления капацитет на черния дроб за нейния синтез, малнутриция и загуба на мускулна маса. Това се счита за предвестник на бъдеща декомпенсация. От друга страна, покачването ѝ в хода на чернодробното заболяване, вследствие на намалената ѝ бъбречна екскреция, независимо от стойността на креатинина, също е свързано с чернодробната декомпенсация. Други автори намират, че при АХ се установява по-често завишена урея, отколкото креатинин¹⁵⁰.

Установената от нас ниска честота на бъбречни компликации в изследваната група силно се разграничава от посочената от други автори в техните резултати: съответно 19% при диагностициране и последващо увеличаване при хронологично проследяване до 37%–65% при тежки форми на АХ. Причината за получените разминавания се дължи на факта, че при нашите пациенти няма предшестващи лабораторни данни, както и че анализът е направен само при първоначалната им оценка, без последващо хронологично проследяване. От друга страна, липсват допълнителни лабораторни изследвания за по-точно определяне на бъбречната функция. Всичко това най-вероятно е свързано с нейното клинично неразпознаване, което се отчита като недостатък в нашето проучване. Анализът на резултатите от ПКК показва значими различия в показателите при сравняване на случаите без и със АХ, но такива липсват при сравняване между леката и тежката му форма, с изключение на броя на Ег. Същият показва зависимост, близка до значимост, с тежестта на чернодробната дисфункция, както и отрицателна корелация, свързана с нарастващ Child, ALBI и в по-малка степен MELD Na. Резултатът потвърди, че понижението в броя на Ег е пряко обвързано с влошаване на чернодробната функция⁴⁰⁷. В комбинация с повишаване на MCV и по-ниски тромбоцити е белег на по-тежко и продължително чернодробно алкохолно увреждане, доказано и в предшестващи проучвания. В нашето изследване обаче не се установи статистически значима разлика в тромбоцитния брой при разглежданите случаи, както и не се установи корелация с използваните скорови системи за оценка на чернодробната функция. С това се доказва, че при нашите случаи броят на тромбоцитите няма отношение към тежестта на чернодробната дисфункция. Високото MCV и съпътстващият анемичен синдром се свързват с персистиращото въздействие на етиологичния фактор и голямата давност на чернодробното увреждане при нашите пациенти, но не и с тежестта на АХ. Установено е, че за нормализирането им е необходим период от два до четири месеца без консумация на алкохол⁸⁹. Установи се и значимо повишение в броя на левкоцитите при нашите случаи с АХ, независимо от неговата тежест. Предшестващо е потвърдено, че левкоцитозата, като проява на системен възпалителен отговор, е тясно свързана с чернодробната декомпенсация и влошаване на бъбречната функция при АХ, независимо от наличието или липсата на съпътстваща инфекция, както и с повишената краткосрочна смъртност^{93,113,167,414}.

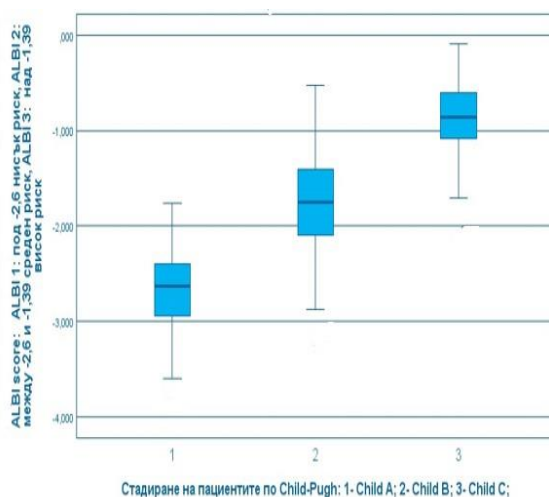
3. Зависимост между Child-Pugh, ALBI и MELD Na при алкохолна етиология на цирозата и АХ:

При АХ най-голям дял са класифицирани като ALBI 3 (N=71; 83.5%), а най-голям дял от случаите без АХ, като ALBI 2 (N=99; 55.9%). При АХ, броят на случаите с ALBI 3 е сигнификантно по-голям в сравнение с останалите без такъв (Pearson Chi-Square test: 75.568, df 2, p=.000). Най-голям дял от случаите с АХ са в Child C (N=66; 77.6%), а най-голям дял от останалите без в Child B (N=90; 50.8%). При АХ броят на случаите в Child C е сигнификантно по-голям в сравнение с останалите без такъв (Pearson Chi-Square test: 74.373, df 2, p=.000) (фиг. 51). Резултатът показва, че разпределението на случаите е приблизително еднакво, независимо коя скорова система е използвана.

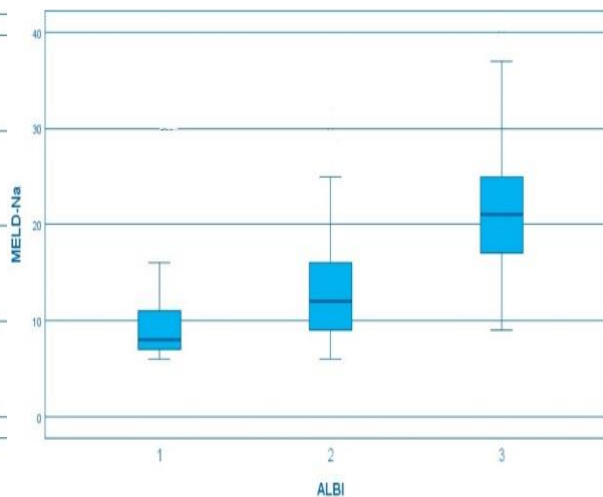


Фигура 51. Разпределение на случаите по ALBI и Child при случаите без и със АХ

С нарастване на стадия по Child изчислената средна стойност на ALBI score сигнификантно расте (фиг.52). С нарастване на ALBI се отчита и сигнификантно нарастване на MELD Na (ANOVA: df 2, F 295.676, p=.000) (фиг. 53).



Фигура 52. Стойност на ALBI в трите групи по Child

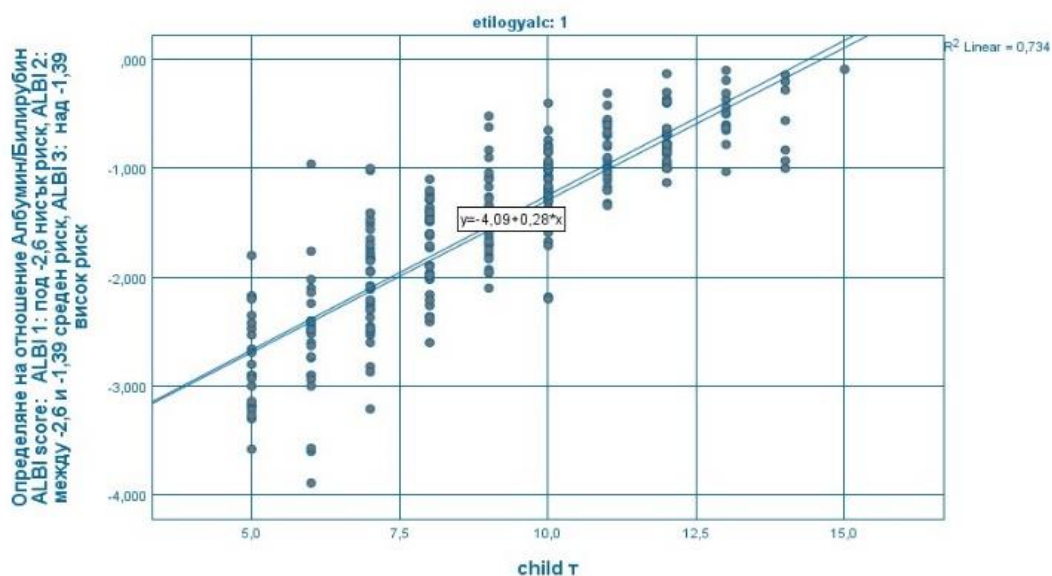


Фигура 53. Стойност на MELD Na в трите групи по ALBI

Установи се силна положителна корелация между трите сора, която е най-силна при определяне на точките по Child спрямо ALBI и MELD Na (табл. 10 , фиг. 54).

Таблица 10. Корелация между трите сора

Показатели:	Pearson correlation	Sign (2-tailed)	Spearman's rho correlation	Sign (2-tailed)
Child / ALBI	.780**	.000	.796**	.000
Child τ / ALBI	.883**	.000	.880**	.000
Child / MELD Na	.683**	.000	.724**	.000
Child τ / MELD Na	.728**	.000	.736**	.000
ALBI/ MELD Na	.687**	.000	.619**	.000
N=262; significans $p < 0.01$ **				



Фигура 51. Корелация между ALBI и Child

Обсъждане:

Използвахме Child-Pugh, MELD Na и ALBI score за оценка на чернодробната функция. Те се базират на различни лабораторни и клинични показатели, като стойностите на билирубина присъстват и в трите сора, а на албумина в два от тях. В системно ревю от 118 проучвания е установено, че серумните им нива са най-важните лабораторни предиктори за оцеляване при чернодробна цироза¹¹⁷. При изследваните от нас пациенти с АХ, 77.6% са оценени като Child C при тяхното диагностициране. Полученият резултат е сходен с друго изследване, в което 60.24% изходно са Child C. Само 2 случая (2.4%) са стадираны като Child A в групата с АХ. При липса на такъв, същите са предимно в Child B и по-малко в Child A. Високият дял случаи в Child B при липса на АХ се свързва с изходно напреднал циротичен процес при изследваните от нас случаи. Установи се статистически значима разлика в точките по Child-Pugh при липса (7.93 ± 2.08), наличие (10.79 ± 1.98) и при тежък (11.49 ± 1.55) АХ. Резултатът показва, че неговата стойност е пряко свързана с декомпенсация на чернодробната функция и тежестта на АХ. Проучване доказва, че изходно по-висок Child от 10 точки се счита за предвестник на ОЧН и бъбречни компликации, свързани с нея, и е важен предиктор за смъртност²⁶⁹. В друго изследване е доказано, че висок Child-Pugh и АФ над 1.5 пъти от референтната стойност, както и липсата на отговор от кортикостероидно лечение, се асоциират с повишена 90-дневна смъртност при тежък АХ. Изходна стойност над 10.3–10.5 точки, посочена

от изследователите, се свързва с намалена едногодишна преживяемост при алкохолна чернодробна цироза. Резултат над 12 точки определя риска от повишена болнична и тримесечна смъртност при ОЧН в предшестващи проучвания. В нашето изследване намерихме гранична стойност от 11.50 точки (чувствителност 57% и специфичност 76%), предсказваща тежките случаи на АХ. От друга страна, персистиращото задържане на Child-Pugh резултата във времето е белег за продължаваща алкохолна консумация след преживян остър епизод на декомпенсация. При изследваните от нас случаи се установи, че средната стойност на MELD Na при наслоен АХ е по-висока (22.55 ± 6.56) спрямо останалите без (13.57 ± 6.19), което е в съответствие и с друго изследване, в което средният MELD Na е 20.9 ± 8.7 при АХ, независимо от неговата тежест. Установи се и статистически значимо увеличаване при тежката му форма (27.26 ± 4.77). Данните показаха, че неговото определяне отразява по-точно тежестта на чернодробната увреда в сравнение с Child-Pugh. Нарастващият MELD Na, отклонението в бъбречната функция, съпътстващият асцит, задълбочаващата се енцефалопатия, както и персистиращото увеличаване на билирубина и INR и задълбочаващата се хипонатриемия са важни предиктори на ОЧН и са свързани с повишена краткосрочна смъртност^{113,291}. В нашето изследване се установи гранична стойност на общия билирубин от $101.25 \mu\text{mol/l}$ (чувствителност 93.6% и специфичност 63.2%) за случаите с MELD Na > 21, с което се потвърди, че най-значимият фактор, свързан с тежестта на АХ, е повишаващата се стойност на общия билирубин. В проучвания е доказано, че MELD Na от 19–20.9 се свързва с намалена едногодишна преживяемост, а стойност >21 има независимо влияние върху 90-дневната преживяемост. Намаляването на албумина и покачването на билирубина е основен белег на настъпващата чернодробна недостатъчност, като тази концепция е заложена в разработването на ALBI score. Установена е и неговата положителна корелация с Child-Pugh и MELD Na⁷⁵. При изследваните от нас пациенти средната стойност на ALBI (-0.91 ± 0.49) при АХ е по-голяма, спрямо останалите без (-1.88 ± 0.74). Тя е подобна на резултата от друго изследване, в което същата е -1.05 . Отчита се и допълнително значимо нарастване при тежките форми (-0.68 ± 0.323). Резултатът показва, че ALBI е информативен за оценка на тежестта на чернодробната дисфункция при АЧЦ. Стойност, по-голяма от -1.36 , определена като ALBI 3, идентифицира случаите с висок риск и намалена преживяемост. В нашето изследване с ALBI 3 са 83.5% (N=71) от пациентите с АХ, което също ги определя като високорискови.

При останалите без АХ, преобладава ALBI 2 и значимо по-рядко ALBI 3 (N=47; 26.6%) и ALBI 1 (N=31; 17.5%). Въпреки установената значима разлика между групите, малкият брой случаи с ALBI 1 при липса на АХ е свързан с изходната декомпенсация на цирозата. В нашето изследване се намери гранична стойност от -0.675 (чувствителност 55.3% и специфичност 94.7%) за тежък АХ. Друго проучване установява, че ALBI от -1.01 (чувствителност 94.92% и специфичност 32.5%), е свързано с повишен риск от смърт при хронична алкохолна чернодробна болест. Стойност над -0.6 с голяма вероятност предсказва остра върху хронична чернодробна недостатъчност⁷³ и повишена болнична смъртност, докато по-ниска от -1.17 вероятността за оцеляване¹⁸². Установихме, че от всички случаи с АЧЦ (N=262), 92.5% от стадираните като Child C (N=106) са с ALBI 3 и нито един случай с ALBI 3 няма в Child A. От всички в Child A 53.1% (N=26) са ALBI 1 и съответно от всички с ALBI 1, 78.8% са Child A. Резултатът показва, че разпределението на случаите по Child значимо кореспондира с разпределението им по ALBI, като най-голямо съвпадение се установява за тези в Child C и ALBI 3. Средната стойност на ALBI сигнификантно се увеличава с нарастващия Child-Pugh, като нашият резултат е идентичен с получен в друго изследване. Установи се и значима корелация между ALBI и Child-Pugh точки ($r=.880$), което съответства напълно с данните от други изследователи ($r=.853$)³³⁰. От друга страна се установи и значима корелация с MELD Na, както и на Child-Pugh точки с MELD Na, което е предшестващо потвърдено при случаи с варикозно кървене²²³. Нашите резултати показаха, че ALBI може да бъде използван успешно като алтернатива на другите скорове за оценка на наличната декомпенсация при случаи с АЧЦ и АХ, поради неговото просто, лесно и несубективно определяне.

ИЗВОДИ:

1. Заболяемостта от чернодробна цироза е значително по-голяма при мъжете, което се свързва с преобладаващата алкохолна етиология в изследваната популация. Големият дял на алкохол в етиологията (72.57%) при изследваните от нас случаи е в съответствие със световните тенденции, свързани с нарастващото разпространение на алкохолна злоупотреба и предизвиканите от нея заболявания. Малкият дял на случаи с вирусна етиология е в съответствие с намаляващото разпространение на хроничните

вирусни хепатити в световен мащаб. Същото е резултат от по-ефективни мерки за скрининг, работеща ваксинационна програма за хепатит В, както и по-широка достъпност до програмите за противовирусно лечение. Отчетена е относително висока честота на случаите с неясна етиология на цирозата: 9.69%. Вероятното обяснение на този факт е свързано с липсата на достатъчен набор от допълнителни изследвания, както и възможността част от тях да са асоциирани с НАМЧБ, които са недостатъчно проучени от нас (вероятно поради изцяло ретроспективния дизайн на проучването), което може да се приеме за недостатък. Болшинството от засегнатите лица са в активна възраст 40–60 г. (50%) и над 60 г. (45%), което представлява сериозна икономическа тежест за обществото. В най-малобройната възрастова група под 40 г. преобладават жените, което също се дължи на алкохолната етиология.

2. Високият Child-Pugh score в болшинството от изследваните пациенти се дължи на тяхното късно диагностициране, което е основно свързано с алкохолната етиология на заболяването. Високата честота на наблюдаваните усложнения в изследваната група се дължи на големия дял случаи с декомпенсация на заболяването, основно обвързана с алкохолната етиология. Най-честото декомпенсационно събитие и повод за поставяне на диагнозата е появата на асцит (64.5%), като неговата честота и количество нарастват с прогресията на чернодробната болест.

3. Най-честото лабораторно отклонение при рутинно изследване е наличието на анемичен синдром (71%) с различна тежест, като преобладават случаите с лекостепенна нормоцитна анемия. Появата и задълбочаването ѝ се свързват с прогресията на чернодробната болест, като броят на еритроцитите кореспондира по-добре с нея, отколкото измерената стойност на Hb. Високата честота на макроцитоза в изследваната популация се дължи на алкохолна етиология на заболяването. При всички случаи, в които се установява (N=116), в 89.7% е налице алкохолна етиология. При 24.14% (N=28) от случаите с макроцитоза, същата е без съпътстващ анемичен синдром.

4. При 26% от всички случаи с тромбоцитопения (12.46% от цялата изследвана популация) същата е изолирана. Установяването ѝ може да се използва като важен критерий за изключване и на хронична чернодробна болест, дори при липса на други лабораторни отклонения. С оглед на това при неясни случаи с тромбоцитопения се изисква допълнително

скринингово ендоскопско изследване на горен ГИТ за установяване на езофагеални варици, като проява на порталната хипертония.

5. Високата честота на случаи с левкоцитоза в изследваната популация се свързва с декомпенсацията на заболяването и с алкохолната етиология, независимо от наличието или липсата на съпътстваща инфекция. Левкопенията е най-рядкото хематологично отклонение при изследваните случаи (5%), което се асоциира и с други отклонения в ПКК, като същото е по-често при неалкохолна етиология на цирозата.

6. Абсолютните стойности на АТ нямат отношение към тежестта на подлежащата чернодробна болест. При 61.77% от всички изследвани измерените стойности на АЛАТ са в норма и без значима връзка със стадия по Child. При 25.77% стойностите на АСАТ са в норма, като най-малък дял от случаите са в Child C–9.8%. Установи се, че отклонение от нормата на АСАТ, а не неговата абсолютна стойност е по-вероятно да се асоциира с хронична чернодробна болест. Повишаване на АСАТ/АЛАТ отношението, независимо от измерените абсолютни стойности на ензимите, отразява по-добре тежестта на подлежащата чернодробна болест дори при нормални нива на АТ. Същото кореспондира значимо със стадия по Child и нарастващ MELD Na.

7. Повишаването на директния билирубин при нормален общ може да се използва като надежден критерий за разпознаване на напреднало хронично чернодробно заболяване, независимо от стойностите на останалите лабораторни показатели.

8. Основен лабораторен белег, свързан с прогресията на хроничната чернодробна болест и наблюдаваните усложнения (асцит, ПСЕ и отклонения в бъбречната функция), е появата на хипоалбуминемия. Същата значимо се асоциира с нарастващия Child-Pugh и MELD Na score.

9. Честотата на острата декомпенсация е значимо по-голяма при алкохолна етиология на цирозата – 36%, спрямо 12% за неалкохолната. Най-честата причина за нея в изследваната популация е установяването на наслоен АХ (90.4% от всички остро декомпенсирани с алкохол в етиологията). От всички жени с алкохолна етиология на цирозата дебютът е свързан с АХ при 42.3% от тях (спрямо мъжете – 30 %), с което се обяснява по-високата им уязвимост на алкохолно увреждане.

10. Основен лабораторен белег, свързан с острата декомпенсация от АХ, е появата на жълтеница, която се наблюдава в 100% от изследваните от нас случаи. Значимото повишаване на общия билирубин е най-важният

лабораторен маркер за идентифициране на риска от ОЧН. Намерихме гранична стойност от 101.25 $\mu\text{mol/l}$ (чувствителност 93.6% и специфичност 63.2%), идентифицираща тежките случаи на АХ. Най-високи нива на ГГТ се установяват при случаите с АХ, като същите не показват корелация с тежестта на чернодробната дисфункция, определена чрез Child-Pugh, MELD Na и ALBI score. Повишаването на АСАТ значимо корелира с ГГТ и общия билирубин при случаите с АХ. АСАТ/АЛАТ ratio > 2 е важен лабораторен белег за алкохолната етиология и декомпенсацията на чернодробната функция, а стойност > 3 за наличието на АХ, като същата не е свързана с неговата тежест.

11. Установи се корелация между Child-Pugh, MELD Na и ALBI score за оценка на тежестта на чернодробната дисфункция при алкохолна чернодробна цироза и АХ. ALBI score може да бъде използван надеждно като алтернатива на Child-Pugh, поради неговото лесно и несубективно определяне при алкохолна етиология на цирозата и алкохолен хепатит.

ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

С оригинален характер:

- 1.** За пръв път в България е проведено е подробно епидемиологично изследване на новооткрити случаи с чернодробна цироза за период от пет години в един център.
- 2.** За пръв път е направен комплексен анализ на отклоненията в лабораторните показатели и тяхната връзка с тежестта на чернодробната болест и наличните усложнения.
- 3.** За пръв път в България е осъществен комплексен епидемиологичен и лабораторен анализ на случаите с остър алкохолен хепатит при алкохолна етиология на цирозата.
- 4.** За пръв път е оценена е ролята на ALBI score като възможна алтернатива на Child-Pugh score за оценка на чернодробната дисфункция при алкохолна етиология на цирозата и АХ.

С потвърдителен характер:

1. Потвърди се, че заболяемостта от чернодробна цироза е значимо по-голяма сред мъжете, което се дължи на високата честота на алкохолна злоупотреба при тях.
2. Потвърди се, че високата честота на наблюдаваните усложнения сред циротичните пациенти е пряко обвързана с тяхното късно диагностициране.
3. Потвърди се, че отклоненията в биохимичните показатели показват пряка връзка с тежестта на чернодробната дисфункция. Стойностите на серумен албумин и общ билирубин са основните фактори, определящи прогнозата на заболяването.
4. Потвърди се, че измерената абсолютна стойност на аминотрансферазите няма връзка с тежестта на подлежащата чернодробна болест, за разлика от АСАТ/АЛАТ отношението.
5. Потвърди се, че тромбоцитопенията е пряко обвързана с появата на езофагеални варици, като проява на порталната хипертония.
6. Потвърди се, че основен лабораторен маркер, пряко свързан с острата декомпенсация от АХ при циротични пациенти, е повишената стойност на общ билирубин, наблюдавана в 100% от изследваните случаи.

ПРЕПОРЪКИ:

Предвид високата социална значимост на хроничните чернодробни заболявания (основно свързани с високата честота на алкохолна злоупотреба в обществото, както и с нарастващото разпространение на НАМЧБ) в съществуващата към момента наредба № 8 от 03.11.2016 г. (изм. и доп. ДВ. бр. 3 от 09.01.2024 г.) за извършване на профилактични прегледи на лица над 18 г. да се впише:

“При установен риск от хронична чернодробна болест.”

Съгласно действащото към момента изменение и допълнение на Наредба № 8 за профилактични прегледи и диспансеризация е предвидено:

- За всички лица на възраст 20–65 г. – един път на 5 години изследване на: ПКТ, АСАТ, АЛАТ, креатинин, пикочна киселина, стандартно изследване на урина.
- За всички лица на възраст над 40 г. през 5 години изследване на: HBsAg и anti HCV.

- За всички мъже на възраст над 40 г. и жени над 50 г. през 5 години изследване на: общ холестерол, триглицериди и HDL.

Препоръчва се изследване на АСАТ, АЛАТ, ГГТ, ПКК, креатинин, кръвна захар и стандартно изследване на урина да се провежда ежегодно на всички, независимо от риска. **Препоръчва се при всички лица с установен риск от хронична чернодробна болест изследване на директен билирубин и при констатирано отклонение от нормата, както и при установено отклонение при ултразвуково изследване (стеатоза), същите да бъдат насочвани за осъществяване на неинвазивно ултразвуково изследване за идентифициране на фиброзата (еластография).** Тази констатация би могла да послужи като основа за бъдещите изследователи. Препоръчва се определяне на АСАТ/АЛАТ отношение, независимо от измерените стойности на АТ, и при всички със стойност >1 да се изключи хронично чернодробно заболяване, при наличен риск. Препоръчва се скрининг за ХХВ и ХХС да се провежда при лица на възраст над 30 г. през 5 години, предвид дългия период на скрито протичане на инфекцията.

Препоръчва се изследването на липиден профил да се извършва на всички мъже на възраст над 30 г. и жени на възраст над 40 г. на всеки 5 години, предвид нарастващото разпространение на НАМЧБ и свързания с нея повишен кардиоваскуларен риск.

Препоръчва се при всички лица с установено отклонение в стойността на чернодробните ензими и/или анамнеза за повишен риск от хронична чернодробна болест допълнително консултиране с гастроентеролог и осъществяване на конвенционално ултразвуково изследване. При установени отклонения от проведеното, да се извършат допълнителни изследвания и проследяване съгласно утвърдените стандарти.

НАУЧНИ ПРОЯВИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД:

Пълнотекстови публикации:

1. **Mihaylova M**, Strashilov S, Tonchev P. Value of Aminotransferases in Liver cirrhosis. J of IMAB. 2024 Oct-Dec; 30(4): 5824-5828. [Crossref - [10.5272/jimab.2024304.5824](https://doi.org/10.5272/jimab.2024304.5824)] ISSN 1312-773X ; Web of Science
2. **Mihaylova M**, Tonchev P. Relationship between Child-Pugh score and late complications in liver cirrhosis. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2024;17(2):187-196 DOI:10.3897/jbcr.e121855 ISSN:1313-9053; Web of Science (CABI)
3. **М. Михайлова**, И. Лалев, П. Тончев. Епидемиологична структура на хоспитални пациенти с чернодробна цироза. Двадесет и първа национална научна сесия за студенти и преподаватели: „С Визия Към Бъдещето“. Медицински колеж към МУ – Плевен, 27-28 октомври 2023 г. Сборник доклади: Издателски център на МУ-Плевен. ISBN: 978-954-756-325-4 (PDF); ISBN: 978-954-756-324-7 (CD); 39-49 с.

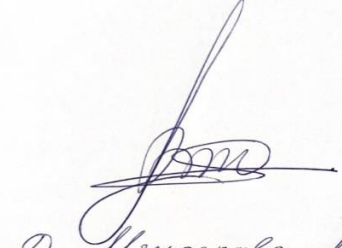
Участия в научни форуми:

1. **Mihailova M.**, D. Lubomirova, S. Strashilov, I. Marinova, C. Ivanov. Liver cirrhosis-retrospective analysis. XIth International Medical Scientific Conference for students and young doctors. Medical University Pleven: 16-19 october 2013. Abstract book:48p.
2. **Mihailova M.**, D. Lubomirova, S. Strashilov, I. Marinova, C. Ivanov. Liver cirrhosis and pregnancy. XIth International Medical Scientific Conference for students and young doctors. Medical University Pleven: 16-19 october 2013. Abstract book: 49 p.
3. **М. Михайлова**, И. Лалев, П. Тончев. Връзка Между Child-Pugh score и ALBI score при чернодробна цироза в различните ѝ стадии. Двадесета юбилейна национална научна сесия за студенти и преподаватели. Медицински колеж към МУ – Плевен, 27-28 октомври 2022 г.-устна презентация

4. **М. Михайлова**, И. Лалев, П. Тончев. Епидемиологична структура на хоспитални пациенти с чернодробна цирроза. Двадесет и първа национална научна сесия за студенти и преподаватели: „С Визия Към Бъдещето“. Медицински колеж към МУ – Плевен, 27-28 октомври 2023 г.–устна презентация
5. **М. Михайлова**, И. Лалев, П. Тончев. Демографски характеристики на хоспитални пациенти с алкохолна чернодробна цирроза. Двадесет и първа национална научна сесия за студенти и преподаватели: „С Визия Към Бъдещето“. Медицински колеж към МУ – Плевен, 27-28 октомври 2023 г.–устна презентация
6. **М. Mihaylova**, P. Tonchev, S. Strashilov. Relationship between Serum Albumin levels in liver cirrhosis and late complications. XXI International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors 14th-19th October 2024; Medical University Pleven-oral presentation
7. **М. Mihaylova**, P. Tonchev. Thrombocytopenia in newly diagnosed patients with liver cirrhosis. Jubilee scientific conference with international participation: “50 Years of Medical Education and Science in Pleven”. Medical University Pleven, 01-03 November 2024. Oral presentation. Abstract book, Publishing center MU-Pleven; ISBN 978-954-756-347-6

Декларация за оригиналност:

Като автор на този дисертационен труд декларирам, че всички представени данни са резултат от пряката ми клинична и изследователска работа в ОХГЕ към Клиника по Гастроентерология на УМБАЛ “Георги Странски” Плевен ЕАД. Получените резултати, обсъжданията и изводите не са взаимствани от други източници без коректно цитиране.



Д-р Мирослава Михайлова