

„АДЖИБАДЕМ СИТИ КЛИНИК МБАЛ ТОКУДА“ ЕАД
КЛИНИКА ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ

Д-р Радин Цонев Цонев

**ОЦЕНКА НА ЧЕРНОДРОБНАТА ФИБРОЗА
И НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН
С-ХЕПАТИТ И ЦИРОЗА**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

на дисертационен труд за присъждане
на образователната и научна степен

ДОКТОР

по научна специалност „Вътрешни болести“

Научен ръководител: проф. д-р С. Стойнов, д.м.н.

София, 2019

Дисертационният труд е написан на 105 страници, включващи 47 таблици и 21 фигури. Библиографската справка съдържа 125 литературни източника, от които 6 на български и 119 от чужди автори.

Изследванията, свързани с дисертационния труд, са проведени в Клиниката по гастроентерология на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД, София.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Научен съвет на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД, София на 30.05.2019 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 25.10.2019 г. от 13 ч в Аулата на „Аджибадем Сити Клиник МБАЛ Токуда“ ЕАД, София.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения	3
Въведение	5
Глава първа	
Литературен обзор	7
Глава втора	
Цел и задачи.....	9
Глава трета	
Резултати	18
1. Статистически анализ за потвърждение на хипотезата за връзка между стойностите на чернодробна фиброза, измерена с трансиентна еластография-фиброскен и инвазивния метод на чернодробна биопсия.....	18
2. Качество на живот и фиброза – статистически анализ	41
3. Обсъждане на резултати	53
Основни изводи	56
Заклучение	57
Приноси	59
Публикации и участие в научни форуми, свързани с дисертационния труд	60

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

СЗО	Световна Здравна организация
НПО	Неправителствени организации
HCV	Хепатит С-вирус
TBO	Траен вирусологичен отговор
SVR	Траен вирусологичен отговор
HIV	Вирус на придобита имунна недостатъчност
HBV	Хепатит В-вирус
HCC	Хепатоцелуларен карцином
Gt1b	Генотип 1b
MSM	Мъже, правещи секс с мъже
EBV	Епщайн-Бар вирус
CMV	Цитомегаловирус
HEV	Хепатит Е-вирус
ЗД	Захарен диабет
CDC	Центрове за контрол и превеция на болести в САЩ
ДДАС	Директнодействащи антивирусни средства
ОПЛ	Общопрактикуващ лекар
ACAT (AST)	Аспартатаминотрансфераза
АЛАТ (ALT)	Аланинамиротрансфераза
ELISA	Ензимосвързан имуносорбентен метод
NAT	Нуклеидокиселинна амплификационна технология
HCV-RNA	Хепатит С-вирусна рибонуклеинова киселина
ECM	Екстрацелуларен матрикс
APASL	Азиатскотихоокеанска асициация за изучаване на черен дроб
EASL	Европейска асоциация за изучаване на черен дроб
AASL	Америкавска адоциация за изучаване на черен дроб
APRI	ACAT / тромбоцитен индекс
NASH	Неалкохолен стеатохепатит

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

NAFLD	Неалкохолна стеатозна болест
CAP	Котролоатенюиращ параметър
SVR	Траен вирусологичен отговор
MFB	Миофибробласт
MMP	Матрични металопротеинази
CYR	Цистеин енгиогенен редуктор
CTGF	Съединителнотъканен растежен фактор
HVPG	Интравенозен портален градиент
DC	Дендритна клетка
TGF	Трансформиращ растежен фактор
HSC	Чернодробна звездовидна клетка
IL	Интерлевкин
PAMPs	Патогенно асоциирани молекулярен модел
DAMPs	Модел на асоциирано увреждане
TNF	Тумор некрозис фактор

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничните вирусни С-хепатити са едни от най-честите заболявания в гастроентерологията. Големият процент инвалидизация, честото развитие на цироза и/или онкологични заболявания, значителния финансов ресурс, който се отделя за тяхното лечение, ги прави социално значим фактор, влияещ върху развитието на обществото.

В момента в света около 85 000 000 души са носители на С-хепатит, или 3% от населението, с 3 до 4 млн. ново диагностицирани, като от С-хепатит умират 8000 до 10 000 души годишно. Има страни с много висока честота на инфекцията като Египет – 20% от населението, което е около 200 милиона или 20 млн. имат вирусен хепатит С.

Това поставя тези заболявания сред групата на една от най-опасните видове пандемии дори преди HIV. В нашата страна броят на хроничния вирусен С-хепатит не е точно установен, но като се има предвид, че нараства процента на наркозависимите и на MSM популацията, това заболяване ще нараства в пряка корелация с броя на зависимите от наркотици и правещите нетрадиционна любов. По данни на СЗО общо броят на инфектираните само с вируса на С-хепатит за Европа е над 8.9 млн., а за България честотата е 1.2% – около 80 000 души, като този брой е изведен математично и зад него не стоят сериозни епидемиологични данни. От тях поне 60 000 ще имат нужда от лечение, като голяма част от пациентите с цироза ще имат нужда от чернодробна трансплантация. Въз основа на естествената история на HCV инфекция е изчислено, че 10-20% от пациентите развиват цироза на черния дроб и 1-5% ще развият НСС в рамките на 20-30 години. След като се установи цирозата на черния дроб, НСС се развива с годишен темп от 5-7%. Тези данни са особено актуални за коинфектирани с HIV пациенти и особено на тези с генотип-1b и 3.

ГЛАВА ПЪРВА

ХЕПАТИТ С – ВИРУСНА ИНФЕКЦИЯ С ФИБРОГЕНЕЗА

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Фиброзата е последствие от хронично чернодробно увреждане и се характеризира с промени в количеството, качеството и разпределението на екстрацелуларния матрикс в черния дроб. Количеството на екстрацелуларния матрикс (ЕСМ) е увеличено 8-10 пъти в сравнение с нормалната чернодробна тъкан и има диспропорционални увеличения в твърдите фибриларни колагени (тип I и III), както и фибронектините и определени протеоглики. Разпределението на новодепозирания матрикс е абнормно: базалната мембрана се организира и навлиза в пространството на Дисе („капиляризация на синосуидите“) увеличава се плътността и се формират фиброзни септи, което довежда до пълна загуба на нормалната архитектура на черния дроб. Чернодробната цироза е дифузен процес, включващ фиброза и формиране на нодули според анатомично определение на Sheila Sherlock. Съотношението между фиброза, неоангиогенеза и регенерация е свързана както с прогресията на болестта, така и с евентуална регресия на чернодробната цироза.

Перманентното увреждане на черния дроб води до развитие на фиброза и цироза и представлява клинично предизвикателство. Клиничните хепатолози традиционно определят цирозата като необратим краен стадий на хронично чернодробно увреждане, водещ до нарушение на нормалната чернодробна архитектура. Въпреки това, последните проучвания доказват, че развитието на чернодробната фиброгенеза и цироза далеч не е еднопосочен процес. По същия начин има доказателства, че е установена фиброза, податлива на регрес и евентуално дори пълно връщане на нормалната чернодробна структура. Най-убедителното потвърждение, че лечението на дадено чернодробно заболяване е успешно и има обратна промяна на структурата на дроба, е свързано с хроничната инфекция с вируса

на хепатит В (HBV). При пациенти с HBV генеза на цирозата след 5-годишно лечение с нуклеотидния аналог тенофовир е отбелязан регрес на цирозата в почти 75% от случаите. Въпреки това все още съвременната хепатология има спешно нужда от антифибротични медикаменти срещу напреднала фиброза или установена цироза поради опасността от декомпенсация и нужда от чернодробна трансплантация.

Развитието на хепатологията и подобряването на възможностите за ефикасно лечение, неминуемо рефлектира върху възможностите за пълноценен живот на пациентите и е съотносимо към качеството им на живот. Качеството на живот вълнува хората отдавна, то е мерило доколко те са по-добре от други, доколко днес са по-добре от вчера. Но концептуализираният интерес към „качеството на живот“ в съвременния социологически смисъл, изучаването и измерването на качеството на живот като интегрален показател на състоянието, постиженията и успеха на индивида, неговото семейство, общността и обществото, както и на дейността на различни нива в управлението, има не дълголетни, но богати традиции. В изследването на качеството на живот се обръща внимание на ресурсите, условията, политиките и практиките, които повлияват здравните възприятия на популациите и функционалния статус. Качеството на живот отразява субективно мнението на пациента за отражението на неговата болест върху ежедневието му. Поради тази особеност изборът на въпросник зависи от множество фактори, включително характеристиките на населението (възраст, пол, бит, култура и т.н.) и околната среда, в която се извършва измерването, както и вида на провежданото проучване, използването му в практиката, времето на попълването и самостоятелността на попълване. Самооценката на пациентите за качеството им на живот и техният здравен статус имат по-голямо значение за резултатите от медицинската помощ, отколкото тази на медицинските специалисти. Информираността на проучванията върху качеството на живот на пациенти, зависи до голяма степен от избора и използването на подходящ инструментариум за неговото измерване и оценяване.

ГЛАВА ВТОРА

МЕТОДИКА НА ПРОУЧВАНЕТО

1. Цел и задачи

1.1. Цел

Да се направи сравнителна оценка върху неинвазивно измерване на чернодробната фиброза чрез ТЕ-фиброскен и чернодробна биопсия при пациенти с хроничен хепатит-С и цироза и оценка на ефекта от лечение, както и оценка на качеството на живот на пациенти с хронични чернодробни заболявания.

1.2. Задачи

1. Да се анализират данните от прилагането на ТЕ-фиброскен при пациенти с различни стадии на чернодробна фиброза, съпоставимо спрямо хистологичните промени.

2. Да се анализира сравнително оценката на фиброзна активност от приложение на ТЕ-фиброскен и ензимната активност при пациентите.

3. Да се оценят в динамика резултатите на фиброза след проведено противовирусно лечение при пациенти с хронични вирусни С-хепатити и цирози съпоставимо с ТЕ преди лечението и 12 месеца след него.

4. Да се оцени качеството на живот при пациентите с хронични вирусни хепатити и цирози.

5. Да се създаде модел на поведение, включително и създаване на нови „кътофи“ за инструментално, неинвазивно изследване на фиброзата при хронични хепатит-С-вирусни хепатити и цирози.

6. Да се предложи модел на поведение от психосоциална гледна точка за по-добър мениджмънт на болестта на пациентите от мултидисциплинарен екип, включващ лекар-клинист, клиничен психолог или психотерапевт, за постигане на по-добро физическо здраве и стремеж за по-добро качество на живот.

2. Материал и методи

За периода 2016-2018 г. са изследвани 366 пациенти с хронични вирусни хепатити и цирози, мъже – 193, жени – 173, на възраст между 18 и 75 години. От тях 241 пациенти с хепатит-С, 37 пациенти с чернодробна С-цироза, 88 пациенти с В-хепатит.

При всички пациенти е направена ТЕ-фиброскен на гладно с оценка на фиброзната активност в кРа, с оценка на фиброзата от 1 до 4.

При всички пациенти са проведени изследвания за чернодробна ензимна активност – АСАТ и АЛАТ.

При всички пациенти е направена чернодробна биопсия по Менгини или целенасочена – true-cut с наличие на над 8 портални пространства, с оценка на тежестта на хистологичните промени по Метавир системата.

Всички пациенти са попълнили въпросник за качество на живот.

При всички пациенти е направена оценка на качеството на живот по точкова скала (SF-Health Survey) – SF8, научно валидирана и надежна за физически и психичен здравен статус.

При група от 149 пациенти е направено съпоставимо изследване на чернодробната плътност чрез ТЕ преди лечението с ДДАС и 12 месеца след антивирусното лечение.

Резултатите при всички пациенти са оценени статистически чрез методите на дескриптивната статистика, корелационен анализ, регресивен анализ, дисперсионен анализ, дискриминантен анализ.

Провеждането на дисертационното изследване включва следните главни стъпки:

- дефиниране на пациентите и техните най-важни атрибути;
- избор на подходящите методи на изследване;
- изработване на дизайн на моделите за събиране на информацията;
- изработване на формуляри, формиране на база данни за натрупване на информацията;
- статистически анализ на данните с цел сравнителна оценка.

Признаците на отделните пациенти и групи пациенти се разделят на няколко категории:

- **количествени признаци:** брой пациенти, фиброза Ф, чернодробна биопсия А, чернодробна биопсия Ф
- **признаци, описващи динамиката в състоянието на пациентите:** резултати от изследвания – АСАТ, АЛАТ;
- **признаци, свързани с популационната структура:** възраст, съотношение между половете, окончателна диагноза, телесни характеристики, качество на живот.

Анализът на тези атрибути (признаци) логично следва определена последователност.

- Обобщение на първичната информация, а именно групиране на данните и описание.
- Обработка на данните с подходящ статистически апарат с цел заключения относно групата пациенти, включени в изследването.
- Интерпретация на резултатите и графично представяне.

Изборът на описателните техники и начинът на визуализация на данните, както и изборът на статистическите методи за тяхното анализиране зависи от вида на изследваните признаци. Затова в обобщената първична информация е включена класификация на белезите от статистическа гледна точка. За отделните видове признаци са представени в синтезиран вид най-често използваните статистически методи.

За изследваната група пациенти е направен преглед на показателите за мониторинг, като те са класирани според вида признаци в номинални, ординални и количествени скали.

3. Изследвани лица

В проведеното изследване участват общо 366 (триста шестдесет и шест) пациенти, без допълнително разделение по пол и възраст. Поради характеристиката на изследването, а именно сравнителна оценка върху неинвазивно измерване на чернодробната фиброза чрез трансиентна еластография при пациенти с хронични вирусни

хепатити и цирози и оценка на ефекта от лечение, критериите за попадане в изследваната група са диагностични критерии и резултатността от неинвазивното измерване на чернодробната фиброза. Оценката на неинвазивното изследване ще бъде подкрепена с анкетно проучване върху качеството на живот на пациентите и ефекта на лечение.

4. Дизайн на емпиричното изследване

За целите за дисертационния труд приемаме, че дизайн на изследване представлява целият план на изследването, който обхваща събирането и анализирането на данните с цел хипотезата да бъде проверена по подходящ начин.

След избора на тема за дисертационно изследване и проучване на литературата по проблема са формулирани цел на изследването и конкретни изследователски въпроси, съотнесими към представените по-горе шест изследователски задачи.

Задачите на дисертационното изследване и целта се проектират в двете хипотези. Хипотезата, която носи основно медицинско съдържание, е, че има връзка между стойностите на чернодробна фиброза, измерена с трансиентна еластография-фиброскен, и инвазивния метод чернодробна биопсия.

Втората хипотеза, която търси социалната значимост от ефектите на лечението, е, че опитът и възрастта на пациента определят отношението му към оценката за качеството на живот.

Съответно на хипотезите са определени и шестте задачи на дисертационното изследване, формулирани в дисертационния труд.

Проверката на хипотезите се осъществява чрез използване на статистически методи и анализи в представителна извадка, като резултатите предполагат потвърждаването, респ. отричането на хипотезите в генералната съвкупност.

По отношение на времето на провеждане на изследването данните и изследователските задачи изискват прилагане на кроссекционен или напречен дизайн, където се анализират различни участници в един и същи момент от време и при едни и същи обстоятелства. Ако

са налични достатъчен брой данни, ще бъде приложен лонгитюден дизайн, който предполага изследване на едни и същи променливи в течение на даден период от време и повтарящи се наблюдения.

Изследването се състои от номинални, ординални и количествени скали, които анализират и верифицират резултатите от неинвазивното измерване на чернодробната фиброза чрез трансиентна еластография-фиброскен, АСАТ, АЛАТ, оценката на качеството на живот. Данните са събрани след взето разрешение от пациентите. Анонимността е запазена и гарантирана чрез използване на символи.

5. Средства и материали за провеждане на изследването

Средствата и материалите за провеждане на изследването могат да бъдат разделени в две групи:

Медицински:

1. Осъществяване на първоначален клиничен преглед, анализират се на биохимичните, вирусологичните и серологичните показатели при пациентите, осъществяване на ултразвукова диагностика, в някои случаи при тежки чернодробни увреждания с белези на портална хипертония и на горна ендоскопия за доказване на варици на хранопровода. Последователно извършване на трансиентна еластография-фиброскен и при необходимост чернодробна биопсия. Осъществяване на регулярен контрол и проследяване на резултатите динамично от фиброскен преди лечението и 12 месеца след него.

2. Анализ и съпоставяне на резултатите от биохимичните, образни и хистологични методи за поставяне на точната диагноза.

Социологични:

Анкетна карта за оценка на качеството на живот по точковата скала (SF-Health Survey) – SF-8, научно валидна и надеждна за физически и психичен здравен статус. Изследваните лица отговарят на 8 въпроса чрез 5- и 6-степенна възходяща скала във формат Ликерт за съгласие.

Статистически:

За статистическия анализ е използван софтуерния продукт – Модул SPSS® Statistics Base 23 на IBM Statistics.

Избор и интерпретация на подходяща статистическа процедура

Важен въпрос при избора на статистическия апарат за анализ на количествените белези е дали разпределението на честотите на срещане на отделните стойности е нормално. Нормалността на разпределението е задължително условие за използване на параметричните тестове, за разлика от непараметричните, при които няма изискване към разпределението. Това е от голяма важност, тъй като параметричните тестове предлагат много по-големи възможности и са по-мощни в сравнение с непараметричните. От гледна точка на статистиката между белезите, измервани в интервалната скала, и скалата на отношенията няма съществена разлика. Белезите от интервалната скала могат да бъдат описани със средни величини като мода, медиана и средна аритметична и с показатели на вариация като размах и стандартно отклонение. Зависими и независими променливи. Белезите се обозначават като зависими, когато проверяваме хипотезата, че разпределението им зависи от други белези, които наричаме независими.

От ключово значение за дизайна на изследването и за избора на методи за събиране на данни и анализ е определянето на зависими и независими променливи. За целите на дисертационното изследване зависимата променлива е Ф фиброскен. Независими променливи са резултатите на чернодробна биопсия А, чернодробна биопсия Ф, АСАТ, АЛАТ.

Влиянието на всяка независима променлива върху зависимата може да се изучава по два начина: с дизайн на независими групи или с повтарящи се изследвания на едни и същи лица.

Амбициите на изследването са да разполага с данни за използване на двата начина на изследване и изучаване на връзките и зависимостите.

Първият етап при обработката на първичната информация за пациентите, по изследваните показатели и параметри е групирането

на данните и графичното им представяне. Това става на базата на типа на белезите и тяхната вариация. Информацията се селектира по избран критерий. Групирането и графичният израз представляват начин да се представят данните в комплексен вид и да се изясни природата и тенденциите в разпределението на изследваните белези и медицински явления.

Събраните данни в извадката са за 336 изследвани лица.

Данните, т.е. променливите, са преобразувани в скали, съобразно възможностите им да се преобразуват. Видовете скали определят и моделите на статистически анализ.

Променливите, върху които ще се осъществява анализа, са:

- Пол – номинална скала – женски, мъжки;
- Диагноза – номинална скала – хепатит С, цироза С, хепатит В;
- Телесна маса – номинална скала – под норма, норма, над норма;
- Фиброза фиброскен – количествена скала;
- Чернодробна биопсия А – количествена скала;
- Чернодробна биопсия Ф – количествена скала;
- АСАТ – количествена скала, поради търсене на надеждни и сигурни резултати, рангова скала съобразно приетите норми;
- АЛАТ – количествена скала, поради търсене на надеждни и сигурни резултати, рангова скала, съобразно приетите норми;
- Качество на живот (КЖ) обща стойност – количествена скала;
- Възраст – количествена скала.

Присъствието на повече количествени скали е търсено, тъй като изследването изисква надеждност и прецизност, което не се постига при номинални и ординални скали. Поради тази причина стойностите на променливите, които позволяват да се преобразуват в количествени скали, са преобразувани, като се запазва и ранговият еквивалент.

Следвайки информацията и данните на променливите, статистическото изследване преминава през няколко типа анализ, които ще бъдат представени в дисертационното изложение.

Апаратура:

Устройството Fibroscan (Echosens) работи чрез измерване на скоростта на проникване на ултразвуковата вълна през тъканите. При тази техника 50-MHz вълна преминава в черния дроб, излъчвана от малък преобразувател в края на ултразвукова сонда (фиг. 1). Сондата също може да измерва скоростта на проникващата вълна (в метри за секунда), преминавайки през черния дроб. Скоростта на преминаване отразява еластичността на черния дроб, което се изразява в килопаскали. По същество технологията измерва скоростта на звуковата вълна, преминаваща през черния дроб, която отразява еластичността на черния дроб.



Фиг. 1

За провеждане на изследването и набиране на данните е използвана медицинска апаратура за клинични и лабораторни измервания. За целите на проучването сме ползвали лабораторни методи за осъществяване на серологични изследвания – ELISA-3, за хепатитни маркери-HBsAg, anti-HCV, при изследване на биохимия – АСАТ и АЛАТ, за вирусологична оценка на вирусен товар при пациентите с хронична HCV инфекция – HCV-RNA.

АСАТ – Аспартат аминотрансферазата (глутамат-оксалацетат трансминаза) АСАТ в пробата катализира прехвърлянето на аминокгрупа от L-aspartate към alfa-ketoglutarate. Линеиност на метода до 913 U/L.

АЛАТ – Аланинаминотрансфераза (Глутамат-пируват трансминаза)

АЛАТ в пробата катализира прехвърлянето на аминокгрупа от L-alanine към alfa- etoglutarate. Линеиност на метода до 942 U/L.

Собствен опит



Резултатите от 5-годишен собствен клиничен опит са предизвикателството за изследване на проблема и очертаване на темата и структурата на дисертационното изследване.

ТРЕТА ГЛАВА

РЕЗУЛТАТИ ОТ ПРОУЧВАНЕТО

1. Статистически анализ за потвърждение на хипотезата за връзка между стойностите на чернодробна фиброза, измерена с трансиентна еластография-фиброскен и инвазивния метод на чернодробна биопсия

Като начало анализът ще представи т. нар. описателна или дескриптивна статистика.

Табл. 1. Дескриптивна статистика

		година на раждане	диагноза	телесна маса	Ф Фиброскен	Черн. биопсия / А	Черн. биопсия / F	ALAT	ASAT
N	Valid	366	366	366	366	366	366	366	366
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean		1964,910	1,582	2,096	2,391	1,642	2,475	105,448	74,495
Median		1963,000	1,000	2,000	2,000	2,000	2,000	48,000	45,000
Mode		1955,0	1,0	2,0	1,0	2,0	2,0	52,0	50,0
Std. Deviation		17,2866	,8521	,2945	1,2131	,6284	1,0895	202,2388	111,0403
Variance		298,827	,726	,087	1,472	,395	1,187	40900,549	12329,938
Range		247,0	2,0	1,0	3,0	3,0	3,0	1150,0	899,0
Minimum		1747,0	1,0	2,0	1,0	1,0	1,0	9,0	2,0
Maximum		1994,0	3,0	3,0	4,0	4,0	4,0	1159,0	901,0
Sum		719157,0	579,0	767,0	875,0	601,0	906,0	38594,0	27265,0
Percentiles	25	1955,000	1,000	2,000	1,000	1,000	2,000	30,000	28,000
	50	1963,000	1,000	2,000	2,000	2,000	2,000	48,000	45,000
	75	1977,000	2,000	2,000	4,000	2,000	3,000	81,500	66,000

Видно от таблицата общата извадка е 366 пациента. Средно аритметичната стойност е:

- Ф фиброскен – 2.391
- Чернодробна биопсия А – 1.642
- Чернодробна биопсия Ф – 2.475
- АЛАТ – 105. 448
- АСАТ – 74. 495

Честотното разпределение на променливите е, както следва:

Табл. 2. **ПО ПОЛ**

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	Мъж	193	52,7	52,7	52,7
	Жена	173	47,3	47,3	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Мъже – 193 или 52.7%
- Жени – 173 или 47.3%



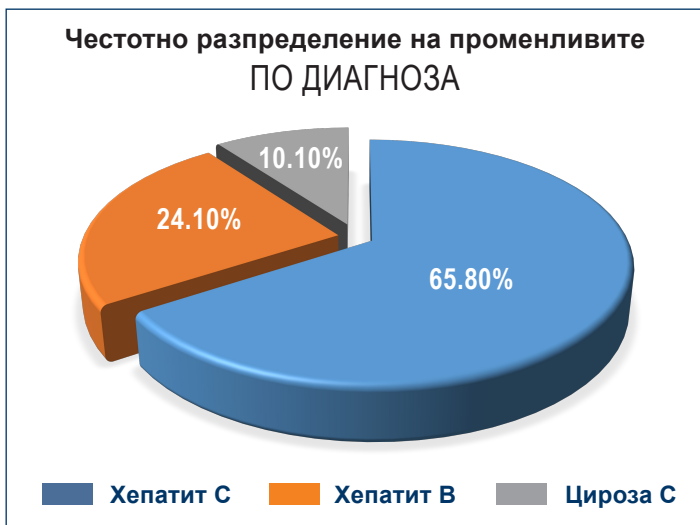
Фиг. 3

Видно е преобладаването на мъже, но за целите на дисертабилното изследване не се изисква точно разпределение по пол. Без да е търсен точен брой на разпределение по пол, се отчита, че превесът на мъжкия пол не е значителен.

Табл. 3. **ПО ДИАГНОЗА**

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	хепатит С	241	65,8	65,8	65,8
	цироза С	37	10,1	10,1	76,0
	хепатит В	88	24,0	24,0	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Хепатит С – 241 пациенти или 65.8%
- Цироза С – 37 пациенти или 10.1%
- Хепатит В – 88 пациенти или 24.0 %



Фиг. 4

Преобладават пациенти с диагноза хепатит С, което не опорочава данните при другите две диагнози.

Табл. 4. ПО ТЕЛЕСНА МАСА, СПОРЕД BMI

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	Норма	331	90,4	90,4	90,4
	Над норма	35	9,6	9,6	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Под норма – няма;
- Норма – 331 пациенти или 90.4%;
- Над норма – 35 пациенти или 9.6%.

Преобладаващата част от пациентите са с телесна маса в рамките на нормата за възраста и пола. Липсват пациенти с телесна маса под нормата, а пациентите, които са с телесна маса над нормата, са незначителен брой, който е без статистическа значимост.

Табл. 5. ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА Ф ФИБРОСКЕН

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	1,0	126	34,4	34,4	34,4
	2,0	70	19,1	19,1	53,6
	3,0	71	19,4	19,4	73,0
	4,0	99	27,0	27,0	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Ф фиброскен Ф1: 126 пациенти или 34.4%
- Ф фиброскен Ф2: 70 пациенти или 19.1%
- Ф фиброскен Ф3: 71 пациенти или 19.4%
- Ф фиброскен Ф4: 99 пациенти или 27.0%

Разпределението показва превес на фиброскен Ф1 – 34.4% под средата. Разпределенията в резултатите Ф2 и Ф3 са почти равномерни. Резултатите на фиброскен Ф4 е 27%. За двете водещи групи фиброскен Ф1 и фиброскен Ф4 разликата е 7.4%, което позволява да се направи извода, че преобладаващата част от извадката са пациенти с фиброскен Ф1. Групирайки Ф фиброскен Ф1 и Ф фиброскен Ф2, от една страна, и фиброскен Ф3 и фиброскен Ф4, от друга, се наблюдава почти равно отстояние от средата в двете посоки. Преобладават пациенти с резултати фиброза Ф1 – Ф2.

Табл. 6. ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ЧЕРНОДРОБНА БИОПСИЯ А

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	1,0	160	43,7	43,7	43,7
	2,0	178	48,6	48,6	92,3
	3,0	27	7,4	7,4	99,7
	4,0	1	,3	,3	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Чернодробна биопсия А: А1 – 160 пациенти или 43.7%;
- Чернодробна биопсия А: А2 – 178 пациенти или 48.6%;
- Чернодробна биопсия А: А3 – 27 пациенти или 7.4%;
- Чернодробна биопсия А: А4 – 1 пациент или 0.3%.

Разпределението показва значителен превес на резултати А2 и А1 на фона на редуциран брой пациенти, респ. минимален процент на чернодробна биопсия А3 и А4.

Честотното разпределение показва висок процент на А1 и А2, т.е. при по-големия брой пациенти има лека възпалителна активност и само при 8% е налице тежка възпалителна активност.

Табл. 7. ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ЧЕРНОДРОБНА БИОПСИЯ Ф

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	1,0	81	22,1	22,1	22,1
	2,0	120	32,8	32,8	54,9
	3,0	75	20,5	20,5	75,4
	4,0	90	24,6	24,6	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Чернодробна биопсия Ф: Ф1 – 81 пациенти или 22.1 %
- Чернодробна биопсия Ф: Ф2 – 120 пациенти или 32.8 %
- Чернодробна биопсия Ф: Ф3 – 75 пациенти или 20.5 %
- Чернодробна биопсия Ф: Ф4 – 90 пациенти или 24.6 %

Разпределението показва нормално, почти равномерно разпределение между степените на фиброза, т.е. налице е равномерност и съпоставимост в извадката. Най-голямата извадка са пациенти с резултати Ф2, докато при останалите степени е налице низходяща равномерност. Прави впечатление, че е налице висока честотата на пациенти – 92.3% с ниска възпалителна активност А от чернодробната биопсия, която не съответства на пациентите с висока степен на фиброза от чернодробната биопсия – 45.1%. Т.е. потвърждава се, че няма съпоставимост между некроинфлаторната активност от морфологичните промени и фиброзната активност.

Табл. 8. ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА АЛАТ

		Абсолютен брой	Относителен дял	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	Норма	158	43,2	43,2	43,2
	Лека активност	90	24,6	24,6	67,8
	Тежка активност	118	32,2	32,2	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Пациенти в норма – 158 или 43.2 %
- Пациенти с лека активност – 90 или 24.6 %
- Пациенти с тежка активност – 118 или 32.2 %

Честотното разпределение показва, че 43% са с нормални стойности на ALAT, но има пациенти с високи стойности, т.е. тежка активност. Пациентите с лека и тежка активност са общо 56,8 %, което потвърждава факта, че половината от болните с хронични вирусни хепатити нямат ензимна активност. При съпоставимостта на резултатите спрямо хистологичната активност А е видно, че няма зависимост.

Табл. 9. ЧЕСТОТНО РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА АСАТ

		Абсолютен брой	Относителен дъл	Валидни проценти	Кумулативни проценти
Валидност	Норма	174	47,5	47,5	47,5
	Лека активност	100	27,3	27,3	74,9
	Тежка активност	92	25,1	25,1	100,0
	Общо	366	100,0	100,0	

- Пациенти в норма – 174 или 47.5 %
- Пациенти с лека активност – 100 или 27.3%
- Пациенти с тежка активност – 92 или 25.1 %

Честотното разпределение показва, че половината от пациентите са с нормални стойности на АСАТ, но е налице низходяща градация към стойностите с тежка и лека активност. Въпреки това общият процент на пациентите с тежка и лека активност е 52.4% и се дължи на включването в извадката на пациенти с изчерпана чернодробна функция, но без асцитен синдром.

Наличието на непараметрични променливи в слаби скали позволява да се търси връзката между диагноза и Ф Фиброскен и чернодробна биопсия Ф от друга, като за целта ще се използва тест Хи - квадрат за статистическа проверка на хипотези.

Хи – квадрат тест за проверка на хипотези

Тестът е метод за проверка на връзката между две променливи – диагноза и Ф фиброскен.

Табл. 10. РЕЗУЛТАТИ ОТ ХИ-КВАДРАТ ТЕСТ

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	40,717a	6	,000
Likelihood Ratio	41,870	6	,000
Linear-by-Linear Association	8,992	1	,003
N of Valid Cases	366		

Нулевата хипотеза (H0) е, когато не съществува връзка между диагноза и Ф фиброскен. Алтернативната хипотеза (H1) е, че такава връзка съществува и е статистически значима. Резултатите от Хи-квадрат теста са:

Тъй като $\text{Asymp.Sig.} = 0.000 < 0.05 \rightarrow$ вярна е алтернативната хипотеза H1, т.е. има връзка между диагноза и резултатите на Ф фиброскен.

Таблично и процентно резултатите изглеждат така:

Табл. 11. ДИАГНОЗА / Ф ФИБРОСКЕН

		Ф фиброскен				Общо
		1,0	2,0	3,0	4,0	
диагноза	хепатит С	75	49	51	66	241
	цироза С	6	1	8	22	37
	хепатит В	45	20	12	11	88
Общо		126	70	71	99	366

Видно от таблицата № 11, фиброзата, оценена с фиброскен от Ф1 до Ф4, преобладава почти равномерно при пациенти с диагноза хепатит С. При пациенти с хепатит В преобладава фиброза Ф1 и по-малко Ф4 за разлика от пациенти с диагноза цирроза С, където категорично преобладава Фиброза Ф4. От това може да се направи извод, че при пациентите има връзка между тежестта на диагнозата, самата диагноза и оценка на фиброзата с фиброскен. При пациенти с диагноза хепатит С преобладават ниски стойности на фиброза, измерена с фиброскен, при пациентите с тежка активност – Ф3 и Ф4, както и при цирроза, имаме съпоставимост с Ф фиброскен данните. При пациенти с хроничен В-хепатит такава връзка между диагноза и неинвазивна оценка с фиброскен не може да се изгради.

Процентното разпределение може да се представи в два модела:

- Процентно разпределение към общата извадка, т.е. към 366 пациента:

- Диагноза хепатит С и резултати фиброскен Ф1 = 20.49 %
- Диагноза хепатит С и резултати фиброскен Ф2 = 13.38 %
- Диагноза хепатит С и резултати фиброскен Ф3 = 13.93 %
- Диагноза хепатит С и резултати фиброскен Ф4 = 18.03 %
Общ процент за диагноза хепатит С = 65.84 %
- Диагноза цироза С и резултати фиброскен Ф1 = 1.63 %
- Диагноза цироза С и резултати фиброскен Ф2 = 0.27 %
- Диагноза цироза С и резултати фиброскен Ф3 = 2.18 %
- Диагноза цироза С и резултати фиброскен Ф4 = 6.01 %
Общ процент за диагноза цироза С = 10.10 %
- Диагноза хепатит В и резултати фиброскен Ф1 = 12.29 %
- Диагноза хепатит В и резултати фиброскен Ф2 = 5.46 %
- Диагноза хепатит В и резултати фиброскен Ф3 = 3.27 %
- Диагноза хепатит В и резултати фиброскен Ф4 = 3.00 %
Общ процент за диагноза хепатит В = 24.04 %

Забележка: Процентите са закръглени със десетичен знак след запетая.

В диапазона на слабите скали са диагноза и чернодробна биопсия Ф. Нулевата хипотеза (H0) е, че не съществува връзка между диагноза и чернодробна биопсия Ф.

Алтернативната хипотеза (H1) е, че такава връзка съществува и е статистически значима.

Табл. 12. Резултатите от Хи – квадрат теста

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	75,718a	6	,000
Likelihood Ratio	83,910	6	,000
Linear-by-Linear Association	11,543	1	,001
N of Valid Cases	366		

Тъй като Asymp.Sig.=0.000< 0.05 → вярна е алтернативната хипотеза H1, т.е. има връзка между диагноза и резултатите от чернодробна биопсия Ф.

Таблично и процентно резултатите изглеждат:

Табл. 13. **ДИАГНОЗА / ЧЕРНОДРОБНА БИОПСИЯ Ф**

		Чернодробна биопсия / Ф				Общо
		1,0	2,0	3,0	4,0	
диагноза	хепатит С	50	78	53	60	1,0
	цироза С	0	2	9	26	241
	хепатит В	31	40	13	4	37
Общо	81	120	75	90	366	88

Видно от таблицата преобладава почти равномерно разпределение на резултати при диагноза хепатит С, възходящо разпределение на резултати при диагноза цирроза С и низходящо разпределение на резултати при диагноза Хепатит В.

Процентно разпределение към общата извадка, т.е. към 366 пациента:

Общ процент за диагноза хепатит С = 65.84 %

- Диагноза хепатит С и резултати биопсия Ф1 = 13.66 %
- Диагноза хепатит С и резултати биопсия Ф2 = 21.31 %
- Диагноза хепатит С и резултати биопсия Ф3 = 14.48 %
- Диагноза хепатит С и резултати биопсия Ф4 = 16.39 %

Общ процент за диагноза цирроза С = 10.10 %

- Диагноза цирроза С и резултати биопсия Ф1 = 0.00 %
- Диагноза цирроза С и резултати биопсия Ф2 = 0.54 %
- Диагноза цирроза С и резултати биопсия Ф3 = 2.45 %
- Диагноза цирроза С и резултати бБиопсия Ф4 = 7.10 %

Общ процент за диагноза хепатит В = 24.04 %

- Диагноза хепатит В и резултати биопсия Ф1 = 8.46 %
- Диагноза хепатит В и резултати биопсия Ф2 = 10.92 %
- Диагноза хепатит В и резултати биопсия Ф3 = 3.55 %
- Диагноза хепатит В и резултати биопсия Ф4 = 1.09 %

Прави впечатление, че общият процент на диагнозите и при двата модела е един и същ и при търсенето на връзка Ф фиброскен, и при чернодробна биопсия Ф. Разлики има в подгрупите, което показва, че и при двете изследвания – фиброскен и биопсия – има вариране на Ф.

Проверяваме има ли връзка между Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф.

Нулевата хипотеза (H0) е, че сравнението на разпределенията на Ф Фиброза не влияе върху разпределенията на чернодробна биопсия Ф.

Алтернативната хипотеза (H1) е, че съществува влияние върху разпределенията.

Представените резултати:

Табл. 14.

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	130,887a	9	,000
Likelihood Ratio	127,937	9	,000
Linear-by-Linear Association	93,387	1	,000
N of Valid Cases	366		

Тъй като Asymp.Sig.=0.000< 0.05 → вярна е алтернативната хипотеза H1, т.е. има връзка между резултатите на Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф.

Количествено резултатите са:

Табл. 15. ДИАГНОЗА / ЧЕРНОДРОБНА БИОПСИЯ

		Чернодробна биопсия / Ф				Общо
		1,0	2,0	3,0	4,0	
Ф фиброскен	1,0	45	57	12	12	126
	2,0	21	32	10	7	70
	3,0	9	13	32	17	71
	4,0	6	18	21	54	99
Общо		81	120	75	90	366

Процентното разпределение към общата извадка от 366 пациента е:

- Пациенти с резултати фиброскен Ф1 и чернодробна биопсия Ф1 = 12.29 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф1 и чернодробна биопсия Ф2 = 15.57 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф1 и чернодробна биопсия Ф3 = 3.27 %

- Пациенти с резултати фиброскен Ф1 и чернодробна биопсия Ф4 = 3.27 %

Общ процент = 34.42 %

- Пациенти с резултати фиброскен Ф2 и чернодробна биопсия Ф1 = 5.73 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф2 и чернодробна биопсия Ф2 = 8.74 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф2 и чернодробна биопсия Ф3 = 2.73 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф2 и чернодробна биопсия Ф4 = 1.91 %

Общ процент = 19.12%

- Пациенти с резултати фиброскен Ф3 и чернодробна биопсия Ф1 = 2.45 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф3 и чернодробна биопсия Ф2 = 3.55 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф3 и чернодробна биопсия Ф3 = 8.74 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф3 и чернодробна биопсия Ф4 = 4.64 %

Общ процент = 19.39 %

- Пациенти с резултати фиброскен Ф4 и чернодробна биопсия Ф1 = 1.63 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф4 и чернодробна биопсия Ф2 = 4.91 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф4 и чернодробна биопсия Ф3 = 5.73 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф4 и чернодробна биопсия Ф4 = 14.75 %

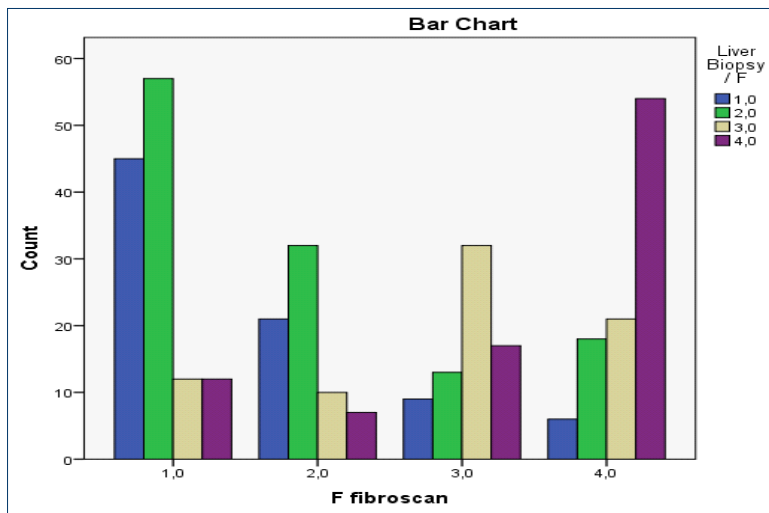
Общ процент = 27.04%

Процентното разпределение на съвпадение на резултатите от Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф спрямо обща извадка от 366 пациента е:

- Пациенти с резултати фиброскен Ф1 и чернодробна биопсия Ф1 = 45 пациента или 12.29 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф2 и чернодробна биопсия Ф2 = 32 пациента или 8.74 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф3 и чернодробна биопсия Ф3 = 32 пациента или 8.74 %
- Пациенти с резултати фиброскен Ф4 и чернодробна биопсия Ф4 = 54 пациента или 14.75 %
- Резултатите от съвпаденията по групи показват най-много съвпадения при Ф4, следвани от Ф1. Съвпаденията при Ф2 и Ф3 са един и същи брой, което не е търсена зависимост.

Фигуративно резултатите изглеждат така:

Чернодробна биопсия и фиброскен – съпоставимост на фиброзата



Фиг. 5

Интерес представлява търсенето на съвпадения в резултатите от Ф фиброскен и чернодробна фиброза Ф при различните диагнози. Резултатите са представени във втория модел на процентно разпределение в три таблици, както следва:

Табл. 16. Хепатит С – съпоставимост

		брой	общ бр. група	проценти
хепатит С	Ф1 – съвпадение	29	94	30,85
	Ф1 – разминаване	65		69,14
	Ф2 – съвпадение	29	95	30,52
	Ф2 – разминаване	66		69,47
	Ф3 – съвпадение	37	65	56,92
	Ф3 – разминаване	28		43,07
	Ф4 – съвпадение	54	71	76,05
	Ф4 – разминаване	17		23,94

Табл. 17. Хепатит С и цироза – съпоставимост

		брой	добавени от цироза	общ брой с цироза	общо група	про- центи
хепатит С с напредна- ла фиброза и цироза С	Ф1 – съвпадение	29		29	96	30,20
	Ф1 – разминаване	65	2	67		69,79
	Ф2 – съвпадение	29		29	95	30,52
	Ф2 – разминаване	66		66		69,47
	Ф3 – съвпадение	37	5	42	74	56,75
	Ф3 – разминаване	28	4	32		43,24
	Ф4 – съвпадение	54	26	80	101	79,20
	Ф4 – разминаване	17	4	21		20,79

Табл. 18. Хепатит В – съпоставимост

		брой	общ бр. група	проценти
хепатит В	Ф1 – съвпадение	20	56	35,71
	Ф1 – разминаване	36		64,28

При пациенти с ниска степен на фиброза Ф1 (табл. 17) имаме съвпадение в 30.2% и несъвпадение в 69.79%, при пациенти с Ф2 картината е подобна, налице е съвпадение в 30.52% и несъвпадение в 69.47%. При пациенти с по-тежка степен на фиброза съвпадението е 56.75%, а несъвпадението е 43.24%, като в най-тежката степен на фиброза имаме 79.2% съвпадение и 20.79% несъвпадение. Тези данни са съпоставими с данните от предходни публикации, а именно – с увеличаване на чернодробната фиброза към Ф3 и Ф4 съпоставимостта на резултатите от чернодробната биопсия и тези от фиброскена ще нарастват. Тези изводи водят до факта, че за да се подобри съпоставимостта на резултатите, е необходимо да се добави и друг

неинвазивен маркер – фибротест или APRI. Налице е линейна зависимост между скората на хистологична активност и този при фиброскен – с увеличението на фиброзата съпоставимостта на методиката нараства.

По-ниският процент от съпоставимост на данните в сравнение с предходни изследвания на други авторски колективи ни накараха да анализираме данните и да отчетем, че е необходимо да се направят препоръки относно използването на апарата фиброскен. Необходимо според нас е да се направи серия от 3 последователни 10 кратни изследвания в различни междуребрива на средна аксиларна линия, с поддържане на междукъртилен коефициент – IQR под 30%. Опитът показва голямо разминаване при различни измервания с отчитане на фалшивоположителни резултати към по-ниска фиброзна активност.

Използването на Хи – квадрат тест за непараметрични променливи и представянето на съвпаденията в резултатите е част от последвалия корелационен анализ, който ще позволи отново търсене на потвърждение на дисертабилната хипотеза.

Предвид наличието на данни, изчисляваме корелациите при всички променливи, които са представени в обобщена таблица (табл. 19).

Табл. 19

		година на раждане	диагноза	телесна маса	Ф Фиброскен	Чернодробна биопсия А	Чернодробна биопсия Ф	АЛАТ	АСАТ
година на раждане	Pearson Correlation	1	,193**	,008	-,241**	-,217**	-,329**	,133*	,038
	Sig. (2-tailed)		,000	,885	,000	,000	,000	,011	,469
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
диагноза	Pearson Correlation	,193**	1	,127*	-,157**	-,111*	-,178**	,176**	,093
	Sig. (2-tailed)	,000		,015	,003	,033	,001	,001	,074
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
телесна маса	Pearson Correlation	,008	,127*	1	,049	-,051	-,082	,012	,050
	Sig. (2-tailed)	,885	,015		,355	,327	,116	,813	,336
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
Ф Фиброскен	Pearson Correlation	-,241**	-,157**	,049	1	,288**	,506**	,025	,094
	Sig. (2-tailed)	,000	,003	,355		,000	,000	,638	,072
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
Чернодробна биопсия А	Pearson Correlation	-,217**	-,111*	-,051	,288**	1	,493**	,150**	,208**
	Sig. (2-tailed)	,000	,033	,327	,000		,000	,004	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
Чернодробна биопсия Ф	Pearson Correlation	-,329**	-,178**	-,082	,506**	,493**	1	,015	,112*
	Sig. (2-tailed)	,000	,001	,116	,000	,000		,781	,032
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
АЛАТ	Pearson Correlation	,133*	,176**	,012	,025	,150**	,015	1	,904**
	Sig. (2-tailed)	,011	,001	,813	,638	,004	,781		,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
АСАТ	Pearson Correlation	,038	,093	,050	,094	,208**	,112*	,904**	1
	Sig. (2-tailed)	,469	,074	,336	,072	,000	,032	,000	
	N	366	366	366	366	366	366	366	366

Резултатите показват значителна положителна възходяща зависимост между:

- Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф – 0.506
- Чернодробна биопсия А и чернодробна биопсия Ф – 0.493

Много силна положителна зависимост между:

- АСАТ и АЛАТ – 0.904

Умерена отрицателна зависимост между:

- Чернодробна фиброза Ф и година на раждане – 0.329

В останалите параметри зависимостта е много слаба и почти липсваща. Данните дават възможност за изследване на променливите не само от гледна точка на зависимости, но и влиянията между тях.

Регресионен и дисперсионен анализ

Регресионният и дисперсионен анализ са статистически методи за изследване на зависимости, при които и факторните променливи и резултативните променливи са количествени и са измерени със силната скала, т.е. количествена скала. Чрез корелационен анализ се установи наличието на зависимост между Ф фиброскен, чернодробна биопсия А, чернодробна биопсия Ф.

Интерес за дисертабилното изследване е анализа на взаимовръзките между Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф. Зависимостта е значителна, но позволява използването на регресия (табл. 20).

Табл. 20. **ОБООЩЕН МОДЕЛ**

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
,506	,256	,254	1,048

Линейната регресия между Ф фиброскен и чернодробна биопсия Ф, в която определяме Ф фиброскен като резултативна зависима променлива, а чернодробна биопсия Ф като факторна независима променлива, показва корелационния коефициент R, който е 0.506. Това означава, че връзката между двете променливи е еднопосочна и значителна по сила. Коефициентът на детерминация е 0.256, тоест при 25.6% от резултатите на Ф фиброскен зависят от резултатите на чернодробната биопсия Ф. Процентът е под 50%, което показва, че са налице и други фактори.

Табл. 21. **ANOVA АНАЛИЗ**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	137,427	1	137,427	125,151	,000
Residual	399,702	364	1,098		
Total	537,128	365			

Дисперсионният анализ ANOVA (табл. 21) показва, че линейният регресионен модел е адекватен, като основание за това е стойността на равнището на значимост F-критерия, означен като Sig F, които има стойност 0.000. Тази стойност е по-малка от грешката $\alpha = 0.05$, т.е. моделът е адекватен.

Табл. 22. **КОЕФИЦИЕНТИ**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Чернодробна биопсия Ф	,563	,050	,506	11,187	,000
(Constant)	,997	,136		7,321	,000

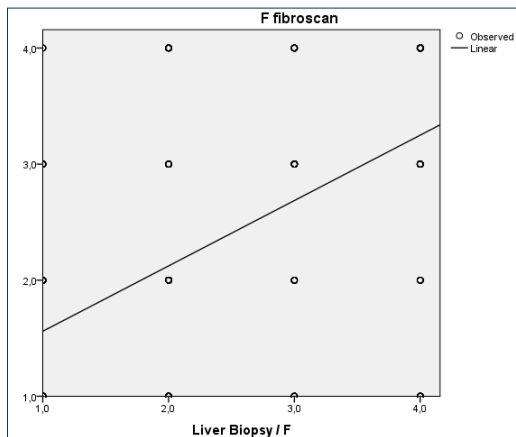
Регресионният коефициент „а“ (Табл. 22), т.е. свободният член в регресионното уравнение е 0.997. Означен е като констант и е статистически значим с равнище на значимост 0.000, което е по-малко от грешката $\alpha = 0.05$.

Регресионният коефициент „б“ (Табл. 22) е 0.563 и е статистически значим, защото равнището на значимост е 0.000, което е по-малко от грешката $\alpha = 0.05$.

Стандартизираният коефициент Beta показва значително влияние на променливата.

Корелограмата показва зависимостта между Ф фиброскен като резултат и чернодробна биопсия Ф като фактор.

Чернодробна биопсия и фиброскен – съпоставимост



Фиг. 6

Многофакторен регресионен анализ

За множествена регресия говорим, когато факторите са два или повече и факторните променливи са независими помежду си, т.е. не е налице корелативна връзка или връзката е много слаба. Такива факторни независими променливи с липсваща или слаба корелативна връзка са чернодробна биопсия А, чернодробна биопсия Ф, АСАТ, АЛАТ. В множествената регресия включваме Ф фиброскен като резултативна зависима променлива. Като независими факторни променливи въвеждаме чернодробна биопсия Ф, АСАТ и АЛАТ. Двете променливи АСАТ и АЛАТ са зависими, видно от корелационния анализ, зависимостта е 0.904. За да се избегне явлението мултиколинеарност, анализът ще приложи стъпковидна регресия.

Табл. 23. **ОБОБЩЕН МОДЕЛ**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,506a	,256	,254	1,0479

Видно от резултатите (табл. 23) релевантен е моделът Ф фиброскен към фактор чернодробна биопсия Ф, където корелационният коефициент е 0.506, а коефициентът на детерминация е 0.256. Корелационният коефициент е под 0.7, което показва, че е налице възможност за провеждане на регресионен анализ.

Табл. 24. **ANOVA АНАЛИЗ**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	137,427	1	137,427	125,151	,000b
	Residual	399,702	364	1,098		
	Total	537,128	365			

Потвърждава се, че моделът е адекватен (табл. 24), тъй като равнището на значимост на F е съответно sigF = 0.000, което е по-малко от стандартната грешка – 0.05.

Табл. 25. **КОЕФИЦИЕНТИ**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
(Constant)	,997	,136		7,321	,000
Чернодробна биопсия Ф	,563	,050	,506	11,187	,000

Регресионен коефициент и статистическа значимост $\text{sig}T = 0.000$, който е по-малък от стандартната грешка е налице само при чернодробна биопсия Φ (табл. 25).

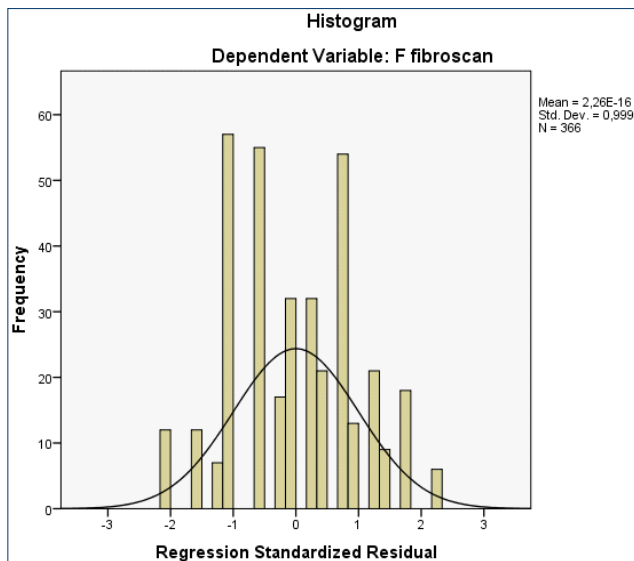
Стъпковидната регресия позволява изключването на по-незначимите фактори.

Табл. 26. **EXCLUDED VARIABLES**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	ALAT	,017b	,382	,703	,020	1,000
	ASAT	,038b	,832	,406	,044	,987

Резултатите показват, че АЛАТ и АСАТ са изключени от регресионното уравнение (табл. 26). Стъпковидната регресия потвърждава резултатите на класическия регресионен анализ.

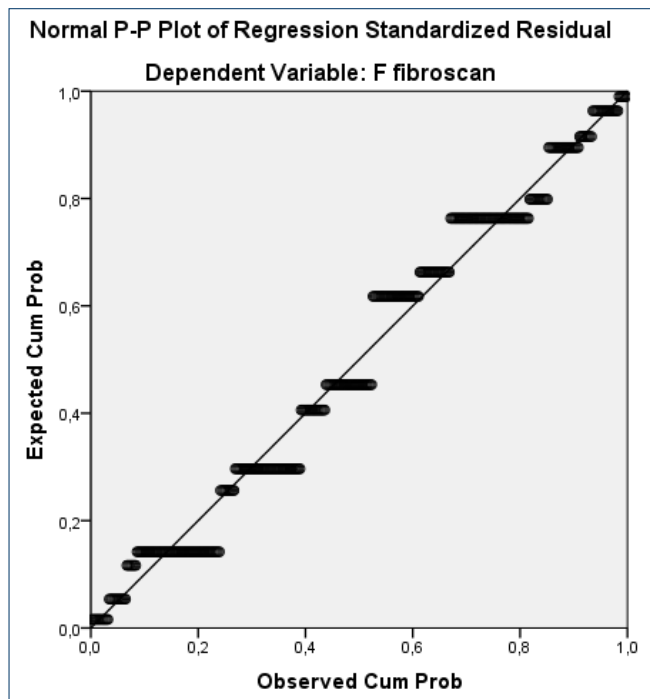
Визуализацията в корелограма е, както следва:



Фиг. 7

Графиката на разсейване показва взаимовръзката между Φ фиброскен и чернодробна биопсия Φ при регресионен нормализиран остатък (*ZRESID), който представлява разликата между наблюдаваната стойност на Φ фиброскен и нейната прогнозна стойност като

функция от регресионните нормализирани прогнозни стойности (* ZPRED). В случая т.нар. „дебела“ линия лежи в близост до диагонала, което показва взаимовръзката на модела.



Фиг. 8

Дисперсионен анализ

Т – тест за свързани (корелирани) извадки

В хода на дисертабилното изследване се открии възможност за проследяване на динамиката на резултатите при група пациенти, които са провели антивирусно лечение с ДДАС. Общата извадка е 149 пациента, за които има данни за Ф фиброскен в кРа преди провеждане на лечение и след провеждане на такова. Пациентите са с диагноза хепатит С и времевият интервал на измерване на Ф фиброскен е 12 месеца.

Изследователският въпрос е „Има ли статистически значимо раз-

личие в средноаритметичните стойности между данните за Φ Фиброскен в кРа преди лечението и данните за Φ фиброскен в кРа след провеждане на лечението“.

Научната хипотеза H1 е, че има статистически значимо различие между двете средноаритметични стойности.

Табл. 27. **СТАТИСТИКА ПО ГРУПИ**

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	E_med. (кРа) преди лечение	13,488	149	10,7658	,8820
	E_med. (кРа) след лечение	11,529	149	10,7441	,8802

Таблица № 27 показва базова дескриптивна статистика за двете групи по отделно. Средноаритметичните стойности на двете групи са съответно 13,488 и 11,529, което показва занижаване с около два пункта на стойностите на Φ фиброскен в кРа след провеждане на лечението.

Табл. 28. **PAIRED SAMPLES CORRELATIONS**

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	E_med. (кРа) преди лечение & E_med. (кРа) след лечение	149	,668	,000

Таблица № 28 показва, че между двете групи е налице статистически значима положителна корелация, а именно $r = 0.668$, при $\text{Sig.} = 0.000$.

Табл. 29. **PAIRED SAMPLES TEST**

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	E_med. (kPa) преди лечение – E_med. (kPa) след лечение	1,9591	8,7695	,7184	,5394	3,3788	2,727	148	,007

Таблица № 29 показва разликата между корелираните наблюдения: средноаритметичната стойност на разликата е 1,9591 при стандартно отклонение на тази разлика 8,7695. Стойността на t – статистиката е 2,727, при степен на свобода $df = 148$ и стойност на статистическа значимост Sig: $p = 0.007$. Така получената стойност на p е по-малка от 0.05 води до извода, че се отхвърля нулевата хипотеза и се потвърждава хипотезата, че има различие между двете средно аритметични стойности с положителен ефект, след провеждане на лечението. Изводът се потвърждава и от изчисляването на големината на ефекта d , който е $d = 0.22$. Наличие на малка големина на ефекта по Кoen.

Тези резултати са достатъчно представителни, за да се докаже, че има зависимост между стойностите преди и след лечение с ДДАС и е налице регрес на фиброзата в хода на антивирусно лечение, както и че е желателно да бъде направен достоверен контрол през 12 месеца.

Направените анализи потвърждават хипотезата, от една страна, и извеждат няколко извода:

- Налице е връзка между стойностите на чернодробна фиброза, измерена с трансиентна еластография-фиброскен, и инвазивния метод на чернодробна биопсия.
- Приоритетно стойностите на чернодробна биопсия Φ имат роля в модела на лечение.
- Има връзка и взаимозависимост в триадата – диагноза, Φ фиброскен и чернодробна биопсия Φ .
- Изследванията на Φ Фиброскен преди и след провеждане на лечение са статистически значими, т.е. има статистически значима разлика в получените данни на Φ фиброскен.
- Налице е корелативна връзка при пациентите с тежка фиброза от чернодробната биопсия, съпоставима с тази от ТЕ-фиброскен, като това важи най-вече при F4 и F3, като при ниските степени на фиброза, F2 и F1, тази зависимост е по-малка. Няма корелация между степента на фиброза и цитолитичната активност – АСАТ и АЛАТ. При половината от пациентите нямат цитолитична активност, независимо от стадия на заболяването.

Резултатите, които представяме, са близки до реалните поради

факта, че използваме методиката от преди 5 години, а данните сме извлекли ретроспективно за последните 3 години. Може да се допусне, че има и резултати от изследвания, които са били недостатъчно добре извършени поради липсата на опит от страна на персонала или допускане в студията да влязат данни с наличие на разсейване на резултатите. Тези причини ни карат да направим и изводи, свързани с практическото подобрене на методиката. Наличието на по-малка корелация и по-голямо разсейване на резултатите при пациентите с ниска фиброза от страна на фиброскен изследването налага да се провеждат при всеки пациент няколко последователни серии от изследвания – поне 3 серии от 10 стандартизирани изследвания с поддържане на междукъртилен коефициент IQR под 30%, за да няма разсейване на резултатите. Необходимо е тези 3 серии да бъдат по-липозиционни в различни междуребрива по средна аксиларна линия.

Извършването на контролни фиброскен изследвания преди и след лечението трябва да бъдат не през 6 месеца, както някои автори препоръчват, а през 12-месечен интервал, за да се натрупа по-богат пул от пациенти и да се оцени реверзибилността на чернодробната фиброза.

Резултатите от съпоставимостта на фиброзата, оценена с фиброскен, и биопсията при пациентите с хронични вирусни С-хепатити и цирози е стандартизирано по-достоверна от резултатите на сравнение на същите при В-хепатит.

Това доказателство отговаря на международните доказателства и препоръки за отпадане на чернодробната биопсия при оценка на фиброзата при хепатит-С и цироза, свързана с HCV. Остават препоръките за добавяне и на друг неинвазивен метод към този на еластографията-фиброскен. Дали ще бъде евтин като APRI и FIB-4 или по-скъп като фибротест/фибромакс, ще прецени клиникистът.

Никой не е отменил и най-важният, евтин и достъпен метод от времето на Хипократ, който всеки медик трябва да познава, а именно палпацията. Защото и древните елини – без ехография, фиброскен и биохимия – са диагностицирали чернодробната цироза.

В хода на научното изследване търсим връзки между заболяването и самооценката на качеството на живот на пациентите. В тази връзка следваме статистическия модел в изследването, съобразен с вида скали и възможностите, които предоставят за статистически анализ, без да се излиза от концепцията на дисертацията.

2. Качество на живот и фиброза – статистически анализ

Табл. 30. **ДЕСКРИПТИВНА СТАТИСТИКА**

		Въпр. 1	Въпр. 2	Въпр. 3	Въпр. 4	Въпр. 5	Въпр. 6	Въпр. 7	Въпр. 8	Общо
N	Valid	366	366	366	366	366	366	366	366	366
	Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mean	3,78	3,81	3,98	4,37	3,36	3,94	3,70	4,05	31,00	31,00
Std. Error of Mean	,057	,063	,061	,075	,059	,055	,055	,053	,376	,376
Median	4,00	4,00	4,00	5,00	4,00	4,00	4,00	4,00	32,00	32,00
Mode	4	5	5	6	4	5	4	5	36	36
Std. Deviation	1,090	1,205	1,160	1,425	1,130	1,058	1,056	1,016	7,185	7,185
Variance	1,189	1,452	1,345	2,031	1,278	1,120	1,115	1,033	51,625	51,625
Range	5	4	4	5	4	4	4	4	35	35
Minimum	1	1	1	1	1	1	1	1	8	8
Maximum	6	5	5	6	5	5	5	5	43	43

Таблица № 30 представя честотното разпределение и показателите на средно равнище, които представляват типична оценка или тъй наречената обща тенденция поотделно на всеки въпрос и в общата оценка на въпросите.

Получената средноаритметична оценка при всички въпроси се движи в рамките от 4.37 до 3.36, т.е. интервалите на средата са в отговорите – „добър“ и „много добър“ в рамките на 5- и 6-степенна скала. Стандартната грешка е минимална и няма статистическа значимост.

Медианата, която представлява точно средата от набора оценки при всички въпроси, е 4. Изключението е въпрос 4.

Модата, която показва най-често срещаното значение в набора от оценки, е 4 за въпроси 1, 5 и 7, оценка 5 за въпроси 2, 3, 6 и 8, оценка 6 за въпрос 4.

Стандартното отклонение е в диапазона от 1.016 до 1.425 за всички въпроси а анкетата.

В общия резултат при максимум 43 точки средата е 31 точки, медианата е 32 точки, а модата – 36. Стандартното отклонение е 7.185, което се илюстрира и от маржа между минимум и максимум, а именно от 8 до 43 точки.

Резултатът показва, че е налице многообразност на мненията и съответно оценките на пациентите относно качеството им на живот.

По отношение на честотното разпределение при всеки отделен въпрос, ще акцентираме на най-високия процент за избран отговор на всеки въпрос, за да очертаем общата картина на качеството на живот.

Видно от избраните отговори (табл. 31), след провеждане на лечението преобладаващ брой пациенти възстановяват качеството си на живот и възвръщат ежедневиия си ритъм на живот, работа и социално функциониране.

Табл. 31.

Въпрос	Отговор с най-висока честота на избор	Брой лица %
1. Как бихте оценили здравето си като цяло през последните 4 седмици?	Добро	155/42.3%
2. През последните 4 седмици в каква степен физическото Ви здраве ограничава обичайните Ви физически активности/ като ходене, качване по стълби/?	Не изобщо	142/38.8%
3. През последните 4 седмици колко трудности срещате при изпълнението на ежедневиата си работа, както въщи, така и извън дома си, заради физическото си здраве?	Нямах изобщо затруднения	167/45.6%
4. Каква по интензивност телесна болка сте имали през последните 4 седмици?	Никаква болка	110/31.1%
5. През последните 4 седмици колко енергия имате?	Доста	127/34.7%
6. През последните 4 седмици до каква степен Вашето физическо здраве или емоционални проблеми ограничаваха обичайните Ви социални дейности със семейството и приятелите Ви?	Ни най-малко	144/39.3%
7. През последните 4 седмици в каква степен сте били притеснявани от емоционални проблеми /като тревожност, депресия или раздразнителност/?	Много малко	122/33.3%
8. През последните 4 седмици в каква степен лични или емоционални проблеми са Ви пречили да извършвате обичайната си работа, да се обучавате в училище или да извършвате други ежедневи трудови дейности?	Ни най-малко	155/42.3%

В тази връзка и предвид горе описаната динамика в крайния резултат, за дисертабилното изследване интерес представлява проследяване на наличие или липса на връзка между оценката на качество на живот и възрастта на пациентите.

Тъй като скалите са количествени, използваме обикновена линейна корелация и коефициент на Пиърсън-Браве (табл. 32).

Табл. 32. **КОРЕЛАЦИИ**

		възраст	общо
възраст	Pearson Correlation	1	-,299
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	366	366
общо	Pearson Correlation	-,299	1
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	366	366

В представения резултат се вижда, че е налице много слаба отрицателна корелационна зависимост – минус 0.299, при r до 0.3 – слаба корелационна зависимост. Отрицателният знак показва, че при по-големи стойности на променливата „*възраст*“ намаляват стойностите на променливата „*общ резултат*“.

Тъй като корелационната зависимост е много слаба и няма риск от мултиколинеарност, изследването на качеството на живот и влиянието на възрастта върху резултата може да продължи чрез т.нар регресионен анализ.

Възможностите за използване на **регресионния анализ** са опосредствани от типа променливи и типа скали. В случая наличието на две количествени скали допускат прилагане на еднофакторен регресионен анализ, където факторната независима променлива е възрастта на пациентите, а полученият общ резултат от анкетното проучване за качеството на живот е резултативната зависима променлива. За да открием каква е връзката между двете променливи, е необходимо да използваме корелационни коефициенти. При двете променливи се изчислява обикновен корелационен коефициент на Пиърсън-Браве, който приема стойности от -1 до $+1$.

Коефициентът на детерминация показва какъв процент от разсейването на резултативната променлива се обяснява с действието на факторната променлива.

Табл. 33. **ОБОБЩЕН МОДЕЛ**

R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
,299	,090	,087	6,865

Таблица № 33 показва следните данни:

Корелационният коефициент R е 0.299. Връзката е слаба по сила – под границата на 0.3.

Коефициентът на детерминация R Square е 0.090, т.е. само 9.0% от общия резултат зависи от възрастта на пациентите. Процентът е малък, което показва, че има и други фактори, които влияят върху резултатите от анкетното проучване.

Коригираният коефициент на детерминация Adjusted R Square е 0.087, което показва, че само 8.7% от независимата променлива „възраст“ влияят върху общия резултат при самооценяване на качеството на живот.

Тъй като коригираният R квадрат не взема предвид степените на свобода, той не е крайно благонадежден. Затова използваме по-точен тест – F test, чрез дисперсионен анализ ANOVA (табл. 34), за да се уверим в силата на независимата променлива „възраст“ върху зависимата променлива „общ резултат“ Стойността на F test не е ограничена в рамките между нула и едно, за разлика от горе описаните коефициенти.

Табл. 34. **ANOVA АНАЛИЗ**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Regression	1689,085	1	1689,085	35,842	,000
Residual	17153,913	364	47,126		
Total	18842,997	365			

Регресионният линеен модел е адекватен, тъй като стойността на F статистиката е 35.842, с ниво на значимост на теста Sig F – 0.000 за теста с хипотези:

- H0 – Факторната независима променлива „възраст“ влияе върху общия резултат върху качеството на живот
- H1 – Възрастта на пациентите оказва несъществено влияние върху общия резултат за качеството на живот.

Нивото на значимост 0.000 е по-малко от грешката $\alpha = 0.05$, въз основа на което се приема за вярна алтернативната хипотеза, която гласи, че моделът представя задоволително връзката между двете променливи и може да се приеме за адекватен.

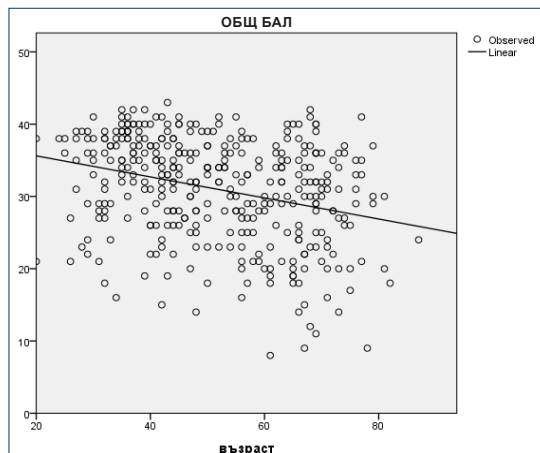
Табл. 35. **КОЕФИЦИЕНТИ**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	T	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
възраст	-,146	,024	-,299	-5,987	,000
(Constant)	38,525	1,308		29,461	,000

Регресионният коефициент „а“ (табл. 35), свободният член в регресионното уравнение – constant, е равен на 38.525. Равнището му на значимост Sig T е 0.000, което е по-малко от $\alpha = 0.05$ и е статистически значим.

Регресионният коефициент пред факторната променлива е – 0.146 (Табл. 35). Той е статистически значим, тъй като неговото равнище на значимост е 0.000 и е по-малко от грешката $\alpha = 0.05$. За този коефициент е изчислен и съответният му стандартизиран коефициент Beta, който служи за сравнение на влиянието на различните променливи. В случая Beta е -0.299 и показва, че е налице влияние на възрастта върху общата оценка в анкетното проучване.

Представеният графичен модел илюстрира горе описаните влияния на двете променливи.



Фиг. 9

Връзките между въпросите са представени на таблицата по-долу (табл. 36). Видно е, че корелационната връзка е силна, умерена и слаба. Най-ниските стойности на корелация има между въпрос 7 и останалите въпроси.

За съжаление статистиката не може да изследва причините за тази по-слаба връзка, но опитът и познаването на пациентите показва, че въпрос 7, който е свързан с психическото състояние и емоциите на пациентите, е твърде личен и наложената стигма води до отговори, които са свързани преди всичко с общественото мнение, че споделянето на лични емоции е укоримо и недостойно.

Табл. 36. **КОРЕЛАЦИИ**

		въпр 1	въпр 2	въпр 3	въпр 4	въпр 5	въпр 6	въпр 7	въпр 8
въпр 1	Pearson Correlation	1	,620	,625	,530	,590	,554	,412	,478
	Sig. (2-tailed)		,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 2	Pearson Correlation	,620	1	,777	,563	,601	,642	,373	,552
	Sig. (2-tailed)	,000		,000	,000	,000	,000	,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 3	Pearson Correlation	,625	,777	1	,631	,646	,696	,430	,620
	Sig. (2-tailed)	,000	,000		,000	,000	,000	,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 4	Pearson Correlation	,530	,563	,631	1	,539	,591	,406	,518
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000		,000	,000	,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 5	Pearson Correlation	,590	,601	,646	,539	1	,627	,371	,466
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000		,000	,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 6	Pearson Correlation	,554	,642	,696	,591	,627	1	,538	,653
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000		,000	,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 7	Pearson Correlation	,412	,373	,430	,406	,371	,538	1	,650
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000		,000
	N	366	366	366	366	366	366	366	366
въпр 8	Pearson Correlation	,478	,552	,620	,518	,466	,653	,650	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	
	N	366	366	366	366	366	366	366	366

Слабата корелационна връзка между променливите възраст, общ резултат и по-ниските стойности на корелация към въпрос 7 са предизвикателство за използване на многофакторен анализ и търсене на отговор на въпроса психическата стабилност и възрастта фактори ли са за формиране на общия резултат (табл. 36).

За изследване на въпроса е използван метода Enter, с който се реализира класическа множествена регресия, при която се включват в модела и двете факторни променливи – възраст и въпрос № 7.

Видно от таблица № 37, корелационният коефициент R е 0.678, т.е. налице е значителна и права корелационна връзка.

Коефициентът на детерминация R Square е 0.460 т.е. 46.0 % от резултата зависи от двата фактора – възраст и емоции. Същият коефициент при еднофакторната линейна регресия е 0.090, т.е. факторът „възраст“ влияе върху общия резултат в рамките на 9.0%.

Коригираният коефициент на детерминация Adjusted R Square е 0.457, което показва, че 45.7% от независимите променливи влияят върху общия резултат при самооценяване на качеството на живот.

Използваме по-точен тест – F test, чрез дисперсионен анализ ANOVA (табл. 38), за да се уверим в адекватността на модела.

Табл. 37. **ОБООБЩЕН МОДЕЛ**

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	,678	,460	,457	5,294

Моделът е адекватен, тъй като F Sig е 0.000, което е по-малко от грешката $\alpha=0.05$.

Табл. 38. **ANOVA АНАЛИЗ**

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	8668,516	2	4334,258	154,635	,000
	Residual	10174,481	363	28,029		
	Total	18842,997	365			

За да изключим фактора, който е с по-малко влияние и е несъществен, ще изследваме със стъпковидна регресия, която ще отхвърли по-незначимия фактор. Видно от табл. 39 стъпковидната регресия изключва възрастта от регресионното уравнение като несъществен фактор, което се съотнася с резултатите от класическата регресия.

Табл. 39. **ИЗКЛЮЧАВАЩИ ПРОМЕНЛИВИ**

Model		Beta In	t	Sig.	Partial Correlation	Collinearity Statistics
						Tolerance
1	възраст	-,190	-4,838	,000	-,246	,968

С отпадането на възрастта от уравнението на преден план излиза въпрос № 7.

Интерпретацията за въпрос № 7 е, че психичните и емоционални преживявания на пациентите са свързани с оценка от клиничен психилог, пред когото пациентите могат да споделят и отреагират на своите психични болки, недоволство, раздраза, потиснатост. Те се въздържат това да го правят пред лекаря-клинист, защото той е подобрил физическото им здраве и те се чувстват задължени да отговорят с благодарност. Тогава на този род въпроси отговарят безлично или завоалират негативните си преживявания. Това може да се отнася и към отговорите на други въпроси. От тук е добре да се направи предложение за изграждане на този мултидисциплинарен екип, в който лекар, сестра, санитар се включва и клиничен психолог, който подпомага процеса на психично възстановяване след преживяната травма от боледуването особено, когато то е в сериозни процедури по увреда на качеството му на живот, придружена с болки.

Ето защо грижата за качеството на живот на пациента по време и след неговото боледуване е необходимо да се превърне в стил на работа, да се приложи холистичен подход с помощта на мултидисциплинарен екип.

В процеса на търсенето на зависимости използваме възможността да обособим две независими извадки – на пациенти без фиброза и на пациенти с фиброза, и да изследваме наличието или липсата на влияние на извадките по отношение на самооценката на качеството на живот. За целта използваме възможностите на дескриптивната статистика, за да очертаям двете групи.

Табл. 40. **ЧЕРНОДРОБНА БИОПСИЯ Ф**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	без фиброза	276	75,4	75,4	75,4
	фиброза	90	24,6	24,6	100,0
	Total	366	100,0	100,0	

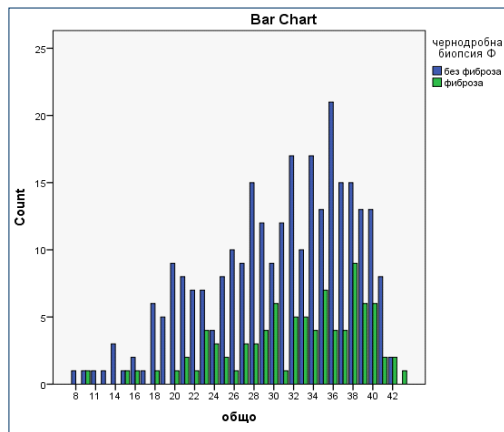
Както виждаме от табл. 40, пациентите без фиброза са 276 лица или 75,4%, а пациентите с фиброза са 90 лица или 24,6%. Изрично подчертаваме, че диференцираме извадките само в зависимост от резултатите от чернодробна биопсия Ф, без значение на пол, възраст и други белези. Въпреки превеса на пациенти без фиброза, данните показват, че е възможно да продължи статистическата обработка и търсенето на зависимости. Втората стъпка е проверката на наличие или липса на зависимост между резултатите от чернодробна биопсия Ф в двете извадки и крайния резултат от самооценъчната скала за качеството на живот на пациентите. За целта използваме метода Кростаблицы с две променливи – чернодробна биопсия Ф и обща оценка от скалата за качество на живот. Резултатите са представени в табл. 41.

Табл. 41. **ХИ-КВАДРАТ ТЕСТ**

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	26,908	33	,764
Likelihood Ratio	29,741	33	,630
Linear-by-Linear Association	3,283	1	,070
N of Valid Cases	366		

Таблицата показва, че е налице значима положителна зависимост между двете променливи – Pearson Chi-Square = 0.764

Резултатите в динамиката на отговорите са представени в граф. 5, където ясно се откроява еднотипната линия на отговори при двете подизвадки.



Фиг. 10

Наличието на достатъчен брой изследвани лица в извадка и ясно очертаната положителна зависимост между резултатите от Чернодробна биопсия Ф и анкетното проучване позволява използването на Т – тест за независими извадки. В теста определяме резултатите от анкетното проучване за качеството на живот като зависима променлива, тъй като скалата е количествена. Данните за чернодробна биопсия Ф разделяме в две групи – без фиброза и с фиброза. Скалата става дихотомна и съответно верифицираме като независима променлива. Формираме две хипотези:

- H_0 – пациентите се влияят в еднаква степен при самоопределянето на качеството им на живот
- H_1 – пациентите не се влияят в еднаква степен при самоопределянето на качеството им на живот

Табл. 42. **ГРУПОВА СТАТИСТИКА**

	чернодробна биопсия Ф	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Общо	без фиброза	276	30,61	7,225	,435
	фиброза	90	32,19	6,967	,734

В табл. 42 проследяваме данните „Mean“ в двете групи. Видно е, че не е налице значима разлика между средното влияние при двете групи – 30.61 и 32.19. За да анализираме каква е статистическата значимост, проследяваме резултатите в табл. 43.

Табл. 43. **ТЕСТ ЗА НЕЗАВИСИМИ ИЗВАДКИ**

		Levene's Test for Equality of Variances	t-test for Equality of Means								
			F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
										Lower	Upper
общо	Equal variances assumed	,469	,494	-1,818	364	,070	-1,580	,869	-3,290	,130	
	Equal variances not assumed			-1,851	156,148	,066	-1,580	,853	-3,266	,106	

Таблицата показва два варианта на резултати, в зависимост от равенството на дисперсиите на разпределение на резултатите от самооопределянето за качество на живот между двете групи.

Равенството се проверява с тест на Левин. Тестът решава следните подхипотези:

- Дисперсиите на разпределението на тестваната величина в различните групи са равни
- Дисперсиите на разпределението на тестваната величина в различните групи не са равни

Вярната хипотеза се определя в зависимост от стойностите на Sig. Видно е, че $Sig=0.494$, т.е. хипотезата, че дисперсиите на разпределението в различните групи може да бъде отхвърлена с грешка 49,4%, което е много над приемливото ниво от 5%.

Средните стойности се проверяват с тест Т-тест. Валидни са отново две подхипотези:

- Средните стойности в двете групи са равни
- Средните стойности в двете групи не са равни

Верността на подхипотезата се проверява с резултата на Sig 2 – tailed. В случая той е 0.070. Подхипотезата, че средните стойности са равни, може да бъде отхвърлена с вероятност за грешка от 7%, което е повече от стандартното допустимо ниво от 5%.

В резултат на анализа на подхипотезите с теста на Левин и Т-тест следва извода, че разликата между средното ниво на влияние на резултатите от самооценката за качество на живот при пациенти без фиброза и с фиброза (30.61 и 32.19) не е статистически значима.

Като краен резултат обобщаваме, че липсва взаимовръзка между изследваните променливи, т.е. наличието или липсата на фиброза не повлиява на самооценката за качеството на живот и потвърждаваме нулевата хипотеза, а именно пациентите се влияят в еднаква степен при самооопределянето на качеството им на живот

Статистическият анализ на качеството на живот показва няколко съществени извода:

- Възрастовите особености не са фактор за самооценката на качеството на живот

- Анкетата показва свързаност на въпросите, като въпросът за психическото преживяване на болестта е с най-ниска корелационна връзка към останалите въпроси.
- Психическото състояние и преживяването на емоциите по отношение на болестта, лечението и възстановяването са фактор при формирането на мнението на пациентите за качеството им на живот. Тези преживявания не се влияят от възрастта на пациентите, което показва, че социалният опит не рефлектира върху качеството на живот.
- Нужно е грижата за качеството на живот на пациента по време и след неговото боледуване да остане, като стил на холистичен подход, за целта на който е необходимо изграждане на мултидисциплинарен екип от хепатолог, мед. сестра, психолог, психиатър, координатор.

3. Обсъждане на резултати

След анализиране на данните при съпоставка между проведените еластографски изследвания с Фиброскен и чернодробните биопсии можем да направим извода, че съществува зависимост и съвпадение на резултатите. Процентите не са впечатляващи, но са реална извадка от ежедневната клинична работа. Това е свързано с факта, че изследванията са провеждани технически, без да се повтарят. Въвеждането на методиката в България преди 6 години от фирма „Екосенс“ беше свързана с обучителен модул и издаване на сертификат за работа. Използване на методиката от колеги с малък опит крие опасност от грешки. При пациенти с ниска степен на фиброза Ф1 имаме съвпадение в 30.2%, и несъвпадение – 69.79%. При пациенти с Ф2 картината е подобна – налице е съвпадение в 30.52% и несъвпадение в 69.47%. При пациенти с по-тежка степен на фиброза съвпадението е 56.75%, а несъвпадението е 43.24%, като в най-тежката степен на фиброза имаме 79.2% съвпадение и 20.79% несъвпадение. Тези данни са съпоставими с данните от предходни публикации, че с увеличение на чернодробната фиброза към Ф3 и Ф4 съпоставимостта на резултатите от чернодробната биопсия и тези от фиброскена ще нарастват. Тези изводи водят до извода, че за да се подобри съпоставимостта на резултатите е необходимо да се добави и друг неинвазивен маркер – фибротест или APRI. Налице е линейна зависимост между скората на хистологична активност и този при фиброскен, с увеличението на фиброзата съпоставимостта на методиката нараства.

При съпоставяне на стойностите на ACAT и на АЛАТ спрямо еластографските изследвания няма съпоставимост на резултатите, подобно на други предходни изследвания, които доказват липсата на съпоставимост между чернодробната фиброза и стойностите на ACAT и на АЛАТ.

Честотното разпределение показва, че 43% са с нормални стойности на АЛАТ, но има пациенти с високи стойности, тоест тежка активност. Пациентите с лека и тежка активност са общо 56,8 %, което потвърждава факта, че половината от болните с хронични вирусни хепатити нямат ензимна активност. При съпоставимостта на резул-

татите спрямо хистологичната активност-А е видно, че няма зависимост, въпреки че хистологичната активност е свързана с инфламаторните промени на хепатоцитите.

Честотното разпределение показва, че половината от пациентите са с нормални стойности на АСАТ, но е налице низходяща градация към стойностите с тежка и лека активност. Въпреки това общият процент на пациентите с тежка и лека активност е 52.4% и се дължи на включването в извадката на пациенти с изчерпана чернодробна функция, но без асцитен синдром.

Налице е корелативна връзка при пациентите с тежка фиброза от чернодробната биопсия, съпоставима с тази от ТЕ-фиброскен, като това важи най-вече при F4 и F3, 79.20%, като при ниските степени на фиброза- при F2 и F1 тази зависимост е по-малка. Няма корелация между степента на фиброза и цитолитичната активност – АСАТ и АЛАТ. При половината от пациентите нямат цитолитична активност, независимо от стадия на заболяването.

Резултатите, които представяме, са близки до реалните. Може да се допусне, че има и резултати от изследвания, които са били недостатъчно добре извършени поради липсата на опит от персонала и поради допускане в студията да влязат данни с наличие на разсейване на резултатите. Тези причини ни карат да направим и изводи, свързани с практическото подобрене на методиката. Наличието на по-малка корелация и по-голямо разсейване на резултатите при пациентите с ниска фиброза от страна на фиброскен изследването налага да се провеждат при всеки пациент няколко последователни серии от изследвания – поне 3 серии от 10 стандартизирани изследвания с не повече от 30% междукъртилен коефициент-IQR и разсейване на резултатите. Тези 3 серии е необходимо да бъдат полипозиционни в различни междуребрива по средна аксиларна линия.

Извършване на контролни фиброскен изследвания преди и след лечението е необходимо да бъдат не през 6 месеца, както някои автори препоръчват, а през 12 месеца в дълъг интервал от поне 5 години за да се натрупа по-богат пул от пациенти и да се оцени реверзибилността на чернодробната фиброза. Резултатите, които имаме, доказват статистически, че фиброзата намалява след антивирусно

лечение с ДДАС, 12 месеца след приключване на лечението.

Резултатите от съпоставимост на фиброзата, оценена с фиброскен и с биопсията при пациенти с хронични вирусни С-хепатити и цирози е стандартизирано по-достеверна от резултатите на сравнение на същите величини при В-хепатит.

Това доказателство отговаря на международните доказателства и препоръки за отпадане на чернодробната биопсия при оценка на фиброзата при хепатит-С и цироза, свързана с HCV. Остават препоръките за добавяне и на друг неинвазивен метод към този на еластографията-фиброскен. Дали ще бъде евтин като APRI и FIB-4 или по-скъп като фибротест/фибромакс ще прецени клинициста.

ОСНОВНИ ИЗВОДИ

- Оценката на чернодробна фиброза чрез неинвазивни методики е от решаващо значение за лечението на пациенти с хронична С-инфекция и за прогнозиране на резултатите от лечението.
- Чернодробната биопсия не може да се използва като инструмент за скрининг поради своята инвазивност и недостатъци, особено в светлината на последните препоръки за мащабен скрининг срещу HCV инфекция.
- Неинвазивни методи за напреднала чернодробна фиброза са точни, ценовоефективни и лесни за извършване и възпроизвеждане.
- Комбинираните алгоритми могат да помогнат за оптимизиране на изпълнението на неинвазивни методи в клиничната практика.
- Рационалният подход е да се извърши лесен скрининг на чернодробната фиброза с алгоритми, които съчетават най-иновативните неинвазивни методи и ограничено извършване на биопсия само на пациенти, при които неинвазивни тестове са дали ненадеждни или неточни резултати.
- Неинвазивни методи могат да бъдат използвани за наблюдение на регресия на чернодробна фиброза в отговор на антивирусна терапия.

Необходимо е грижата за качеството на живот на пациента по време и след неговото боледуване да остане, като стил на холистичен подход за целта на който е необходима изграждане на мултидисциплинарен екип от хепатолог, мед. сестра, психолог, психиатър, координатор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Познанието на чернодробна фиброза е от решаващо значение за лечението на пациенти с хронична С-инфекция и за прогнозиране на резултатите от лечението. Чернодробната биопсия не може да се използва като инструмент за скрининг поради своята инвазивност и недостатъци, особено в светлината на последните препоръки за мащабен скрининг срещу HCV инфекция.

Провеждането на ТЕ-фиброскен е бърз и сравнително лесно възпроизводим метод, който при необходимият опит на клинициста и след използване на полипозиционни техники с провеждане на необходимия брой изследвания може да доведе до оптимални резултати за оценка на еластичността на черния дроб. Апарата има и друго неопенимо качество, известно е, че при хроничната хепатит С-вирусна инфекция има стеатозни промени. Няма друга инструментална методика, която да оцени стеатозата при тези заболявания. Наличието на CAP може автоматично да оцени не само фиброзата, но и стеатозата. Единствената подобна алтернатива е серумния биомаркер-Фибромас, който е ценово по-скъп.

Представените до сега резултати от клинични проучвания в световен и национален мащаб доведоха до надценяване на методиката. Всеки един нов метод изживява своите етапи на развитие, в началото е възторга от новата методика и нейното абсолютизиране, с натрупване на опит се установяват и нейните недостатъци, които не ни се иска да виждаме. Следва отрезвяване и разумно съпоставяне и натрупване на данни, за да можем да поставим точна и акурантна оценка на фиброзата. Приложението на фиброскена единствено в клиничната практика ще доведе до неправилна оценка на фиброзата и дори при успешно ерадиране на пациентите от HCV инфекция, мониторирането след приключване на лечението може да ни подведе. В нашата клинична практика сме въвели към фиброскена да добавяме фибротест, като серумен биомаркер или FIB-4

Опита ни от предходни проучвания с по-малък пул пациенти показва, че степента на фиброза, измерена с фиброскен, съпоставима с чернодробната биопсия е между 65.8% за фиброза-Ф 3/4 и 94% за пациенти с цироза, като за пациенти с фиброза-Ф0/1 и Ф2 е около 42%.

Неинвазивните методи за напреднала чернодробна фиброза са точни, ценовоефективни и лесни за извършване и възпроизвеждане. Комбинираните алгоритми могат да помогнат за оптимизиране на изпълнението на неинвазивни методи в клиничната практика.

Рационалният подход е да се извърши лесен скрининг на чернодробната

фиброза с алгоритми, които съчетават най-иновативните неинвазивни методи и ограничено извършване на биопсия само на пациенти, при които неинвазивни тестове са дали ненадеждни или неточни резултати.

Неинвазивни методи за оценка на чернодробната фиброза могат също да прогнозира развитието на цироза и усложнения при пациенти с HCV. По този начин, те могат да бъдат използвани за проследяване на пациентите, рискови за развитие на усложнения и да се даде приоритет за антивирусно лечение и трансплантация на черен дроб.

Неинвазивни методи могат да бъдат използвани за наблюдение на регресия на чернодробна фиброза в отговор на антивирусна терапия.

В заключение използването на неинвазивните методи за оценка на чернодробната еластичност и респективно оценка на фиброзата и стеатозата са лесно възпроизводими, безопасни, не нарушаващи качеството на живот на пациентите с хронични вирусни С-хепатити и цирози и финансово рентабилни.

Използването на евтин и достатъчно опростен диагностичен метод е по-издържан от финансово-икономична гледна точка, както и е мобилен, с възможност да стигне до таргетни групи под запрещение-затворници, лица, лекувани в комуни с ограничен достъп до свободно придвижване.

Нарушеното качество на живот на пациентите с хронични вирусни хепатити и цирози е свързано с познанието и страховете за болезнени изследвания, страхът за прогнозата на заболяването им, перспективите за неговото лечение, страхът да не заразят близките си и да не им бъдат в тежест. Независимо от проведените изследвания и проведеното лечение-хепатопротективно или антивирусно с ДДАС, пациентите отчитат подобрение в качеството си на живот. То е свързано с това, че излизайки от лечебното заведение, те са поинформирани за това какво е заболяването им, за перспективите за неговото лечение и за бъдещото им мониториране. Това подобрение на качеството на живот е на фона на извършване на инвазивно изследване като чернодробната биопсия, която доказано влошава качеството им на живот. При отпадане на тази инвазивна методика за оценка на фиброзата с помощта на новите неинвазивни методики предполагаме, че качеството на живот на тези пациенти ще се подобри значително. За целта на бъдещото мониториране на тези пациенти от значение е не само хепатологичния мониторинг, но и подкрепата от страна на клиничния психолог и социалния работник. Опитът ни показва, че пациентите с хронични вирусни С-хепатити и особено с цирози остават наши пациенти, дори при постигнат ТВО, дори и да са с доказана ниска степен на фиброза.

ПРИНОСИ

1. Извършена е актуална оценка на взаимовръзката между приложението на ТЕ-фиброскениране в ежедневната практика, съпоставима спрямо чернодробната биопсия.
2. Препоръчваме нов сценарий на извършване на изследването с фиброскен и прилагане на няколко последователни серии от 10 изследвания в различни междуребрива по средна аксиларна линия, с не повече от 30% междукъртилен коефициент и разсейване на резултатите и добавяне на допълнителен маркер-фибротест или FIB-4.
3. Създаване на модел на поведение в проследяване на пациенти с хронична хепатит-С-вирусна инфекция в България с помощта на ТЕ-фиброскен за динамична оценка на фиброзата през 12 месеца.
4. Създаване на собствени кѐтофи във връзка с фиброзата за хепатит-С-от досега приетата за F0/1 до 7.1 kPa да стане до 8 kPa, за F2 от 8 на 10kPa, за F3-от 10 на 14 kPa, за F4 и цироза над 16 kPa
5. С цел подобряване на качеството на живот при пациентите с хроничен вирусен С-хепатит и цироза да се създаде мултидисциплинарен екип от хепатолог, мед. сестра, психолог, психиатър, координатор.
6. Създаване на опростен модел на диагностика, съдържащ положителна серология, вирусен товар и генотипизиране, оценка на фиброзата с фиброскен.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

ПУБЛИКАЦИИ НА Д-Р РАДИН ЦОНЕВ

- Остойностяване на разходите при пациент с декомпенсирано чернодробно заболяване, Болница Токуда – София, Р. Цонев, З. Кръстев, А. Петров, Р. Балабанска, А. Чавушян, Пловдив, 2009, Национална конференция по гастроентерология
- 10-годишен обзор при лечението на пациенти с хронични вирусни хепатити, V МБАЛ, Токуда болница, д-р Радин Цонев, Национална хепатологична среща, 2011
- Проблеми при лечението на хепатит С в България, д-р Радин Цонев, МБАЛ Токуда-София, д-р Мирела Рангелова, НСБАЛХЗ ЕАД, Международна работна среща по таласемии, Варна, 2012
- Ко-инфекциите – новото предизвикателство при лечението на ХИВ, д-р Р. Цонев, Работна среща по инфекциозни заболявания, 2014
- Фиброскен в ежедневната практика, д-р Р. Цонев, д-р Р. Балабанска, Национална конференция по гастроентерология, Златни пясъци, 2016
- Новости в лечението на асцитния синдром, Кр. Иванов, Р. Цонев, XIX Национален конгрес по ултразвук в медицината, Златни пясъци
- HIV/HCV – съвременно лечение, II Национална конференция по хепатология, д-р Р. Цонев, София, 2016
- Съвременно лечение при коинфектирани пациенти с HIV и HCV инфекции, доклад, д-р Р. Цонев, Регионална конференция по инфекциозни заболявания, Цигов Чарк, 2017
- HIV/HCV Коинфекции – съвременно лечение, доклад, д-р Р. Цонев, XI Национална конференция по инфекциозни болести, Русе, 2017
- Неинвазивна оценка на фиброзата – сравнение между еластография и биопсия, доклад, д-р Р.Цонев, Национална гастроентерологична конференция, Правец, 2016
- Чернодробни увреждания при инфекция с HIV, доклад, д-р Р.Цонев, IV Национална конференция по хепатология, 2018
- Ролята на неинвазивните методики при оценка на хроничния вирусен С-хепатит, д-р Р. Цонев, Български медицински журнал, Vol. XII, 2018, №1
- Качеството на живот и качеството на здравните грижи при пациентите с хронични чернодробни заболявания, д-р Р. Цонев, Български медицински журнал, Vol.XII, 2018, №3

- Prevalence of mixed cryoglobulinemia in patients with hepatitis C virus related chronic liver disease, Gr. Mechkov, R. Balabanska, R. Tzonev, K. Nedelcheva, P237, GUT 1997, 41/Suppl.3/
- Comparison between Alanine aminotransferase (ALT) levels and the morphological pattern in patients with chronic viral hepatitis treated with Interferon, Gr. Mechkov, R. Tzonev, R. Balabanska, A. Georgiev, S. Minkova, Exb. B2352, Digestion 1998, 59/suppl. 3/1-757
- A pilot study of the treatment of chronic C-hepatitis with Interferon Ribavirin combination, Gr.Mechkov, R.Tzonev, R. Balabanska, IV National Conference, Sofia,1996
- The minor IL28B SNP RS8099917 allele frequency is increased in a cohort of chronic liver disease patients as compared to the general population, poster, M.Vasilev, R. Balabanska, S.Andonova, A. Tzvetanska, R. Tzonev, A. Savov, Journal of Hepatology, Volume 54, issue 4 (October1, 2011), p.299.
- P019 Regional prevalence of IL28B SNPS rs8099917& rs12979860 in general population and in a cohort of chronic liver diseases patients, poster. Vassilev, M.; Balabanska, R.; Andonova, S.; Bichev, S.; Tzvetanska, A.; Tzonev, R.; Yurukova, N.; Vassileva, J.; Spassov, L.; Zlatkov, V.; Savov, A. Cytokine vol. 59 issue 3 September, 2012. p. 524
- The minor IL28B SNP RS8099917 allele frequency is increased in a cohort of chronic liver disease patients as compared to the general population, M.Vassilev, R.Balabanska,S.Andonova, S. Bichev, A.Tzvetanska, R. Tzonev
- Automated Low Flow Pump System for the treatment of Refractory Ascites: a multi-center safety and efficacy study, Bellot P, Welker MW, Soriano G, Schaewen MV, Appenrodt B, Wiest R, Whittaker S, Tzonev R, Handshiev S, Verslype C, Moench C, Zeuzem S, Sauerbruch T, Guarner C, Schott E, Johnson N, Petrov A, Katzarov K, Nevens F, Zapater P, Such J., 2012 ASCO Annual Meeting-2012
- Description of an automated low-flow ascites (alfa) pump system for the treatment of refractory ascites in patients with cirrhosis. Preliminary report, Bellot, P.; Welker, M.; Soriano, G.; von Schaewen, M.; Appenrodt, B.; Weist, R.; Tzonev, R.; Handshiev, S.; Verslype, C.; Zeuzem, S.; Moench, C.; Guarner, C.; Schott, E.; Sauerbruch, T.; Petrov, A.; Katzarov, K.; Nevens, F.; Such, J., Journal of Hepatology, Volume 56, issue (April, 2012), p. S23., Journal of Hepatology 2013 Jan 11. pii: S0168-8278(13)00007-X. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.020. [Epub ahead of print]
- A case of late presentation of darunavir-related cholestatic hepatitis, Nina Yancheva, Radin Tzonev, International Journal of STD & AIDS February 5, 2019

