

**Софийски университет „Св. Климент Охридски“  
Медицински факултет**

Катедра по вътрешни болести, фармакология и  
клинична фармакология, педиатрия, епидемиология,  
инфекциозни и кожни болести  
Университетска болница „Лозенец“  
Клиника по кардиология

**МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ, НЕАЛКОХОЛНА  
СТЕАТОЗНА БОЛЕСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ  
УСЛОЖНЕНИЯ – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на дисертационен труд за придобиване на научна и образователна  
степен „доктор“ по професионално направление

7.1. Медицина (Кардиология)

Д-р Нонка Николова Юрукова  
Научен ръководител:  
Проф. д-р Теменуга Донова, дмн

София, 2019

Дисертационният труд е написан на 224 стандартни машинописни страници и е онагледен с 34 таблици и 116 фигури.

Библиографията включва 3 източника на български език и 304 чужди източника.

Изследванията във връзка с дисертационни труд са извършени в клиниките по кардиология и вътрешни болести и отделенията по клинична лаборатория и образна диагностика на УБ „Лозенец“.

Дисертационният труд е обсъден и насрочен за защита от Катедрата по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести към МФ на СУ „Св. Климент Охридски“.

#### НАУЧНО ЖУРИ

Вътрешни членове:

Проф. д-р Теменуга Иванова Донова, дмн

Доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, дм

Външни членове:

Проф. д-р Диана Василева Стефанова – Петрова, дмн

Проф. д-р Людмила Матева Владимирова, дмн

Доц. д-р Емил Иванов Манов, дм

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 24.10.2019 г. от 14.00 ч. в аулата на УБ „Лозенец“, София.

## Съдържание

Съкращения.....	4
Въведение.....	6
Цел и задачи.....	7
Материали и методи.....	8
Резултати.....	13
Обсъждане.....	59
Изводи.....	76
Приноси според дисертанта.....	77
Публикации във връзка с дисертационния труд.....	78

## Съкращения

ACS - acute coronary syndrome - ОКС

AF - atrial fibrillation

ALP – alkaline phosphatase

ALAT - alanine aminotransferase

APRI - aspartate aminotransferase to platelet ratio index

ARFI - acoustic radiation force impulse imaging

ASAT - aspartate aminotransferase

CAD – coronary arterial disease - КАБ

CAP - continuous attenuation parameters

cIMT - carotid intima media thickness

CK – creatine kinase

CKD – chronic kidney disease – ХБЗ

CK-MB - creatine kinase MB fraction

CLD - chronic liver disease - ХЧЗ

CVD - cardiovascular disease - ССЗ

ELF - Enhanced Liver Fibrosis

FIB-4 - Fibrosis-4 Index for Liver Fibrosis

GGT - gamma-glutamyl transpeptidase

HOMA-IR - Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

IFG – Impaired fasting glucose

IGT - Impaired glucose tolerance - НГТ

LV - left ventricular

MRE – MR-elastography

MRS – MR-spectroscopy

NAFLD - nonalcoholic fatty liver disease – (HACБ)

NASH – nonalcoholic steatohepatitis – (HACX)

NFS - NAFLD fibrosis score

PDFF MRI - MRI-derived proton density fat fraction technique

PT – prothrombin time

SWE - supersonic shear wave elastography

T2DM – Type 2 diabetes – 3Д2

TE - transient elastography

VCTE (FibroScan) - vibration controlled transient elastography

АН – артериално налягане

MetC - Метаболитен синдром

ЧТ – чернодробна трансплантация

## Въведение

Неалкохолната стеатозна чернодробна болест (NAFLD) се превръща в основна причина за хронично чернодробно заболяване и чернодробна трансплантация. Скринингът за NAFLD сред рисковото население трябва да бъде в рамките на наличните ресурси, като се отчита тежестта за националната здравноосигурителна система и ограниченото ефективно лечение в момента. Крайната цел е да се подобрят грижите за пациентите, да се осъзнае значението на метаболитния синдром (МетС) и NAFLD и да се подпомогне вземането на клинични решения.

През последното десетилетие се доказва, че клиничната тежест на NAFLD не е само ограничена до свързани с черния дроб заболяемост и смъртност, но са налице и все повече доказателства, че е мултисистемно заболяване, засягащо извънчернодробни органи и регулаторни пътища. NAFLD потенциално допринася за важна група от извънчернодробни хронични усложнения, а именно сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), захарен диабет тип 2 (ЗД2) и хронично бъбречно заболяване (ХБЗ).

Пациентите с NAFLD обикновено имат критерии за МетС, както и други рискови фактори за ССЗ. Този факт е с важни клинични последствия за развитието на бъдещи сърдечно-съдови събития сред тези пациенти. До този момент са налице многобройни данни за свързани с NAFLD нарушения в сърдечната структура и функция при юноши и възрастни със или без съществуващи критерии за МетС. Необходими са проучвания в добре дефинирани групи от пациенти с NAFLD, за да се характеризира по-добре индивидуалният принос на NAFLD за повишаване честотата на ССЗ.

Концепцията за NAFLD като независим фактор за развитие на атеросклероза и други структурни и функционални сърдечно-съдови промени, които впоследствие водят до сърдечна недостатъчност, изглежда достатъчно обоснована от текущите доказателства, за да се интегрира в клиничния подход както при пациентите с NAFLD, така и при пациентите със ССЗ.

# ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

## ЦЕЛ

Да се определи значението на Метаболитния синдром и NAFLD за сърдечно-съдови заболявания и усложнения и да се създаде диагностично-терапевтичен модел на поведение.

## ЗАДАЧИ

1. Да се анализират и съпоставят показателите на проследявани пациенти с хронично чернодробно заболяване със и без сърдечно-съдови заболявания.
2. Да се анализират и съпоставят показателите при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD със и без сърдечно-съдови усложнения.
3. Да се определи до каква степен NAFLD като самостоятелен рисков фактор или в съчетание с други известни рискови фактори има значение за сърдечно-съдови усложнения.
4. Да се отчете честотата на NAFLD като показание и честотата на NAFLD след чернодробна трансплантация.
5. Да се създаде клиничен алгоритъм за диагностично и терапевтично поведение при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD.

# МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

## МАТЕРИАЛИ

За решаване на поставените задачи се анализират данните на следните групи пациенти:

А. При 87 пациенти, последователно хоспитализирани в УБ „Лозенец” – клиника по вътрешни болести, и проследявани за периода 2009 - 2019 г. по повод на чернодробно заболяване (ЧЗ), се съпоставят основните клинични, инструментални и лабораторни данни.

Пациентите се разделят на 2 подгрупи - 45 без ССЗ и 42 със ССЗ, с оглед уточняване на половата и възрастова характеристика, съпоставяне на основните клинични данни, инструменталните изследвания и лабораторните показатели. Първата група се състои от 15 жени и 30 мъже на възраст от 18 до 68 г. в началото на проследяване (среден период на проследяване – 5.5 г.) Втората група се състои от 12 жени и 30 мъже на възраст от 21 до 78 г. в началото на проследяване (среден период на проследяване – 5 г.)

В. При 33 пациенти с МетС и NAFLD със сърдечно-съдовите усложнения, хоспитализирани в УБ „Лозенец” – клиника по кардиология, се отчитат клинични данни, инструментални изследвания и лабораторни показатели. Групата се състои от 9 жени и 24 мъже със средна възраст 62.4 г.

С. При 29 пациенти с МетС и NAFLD без сърдечно-съдови усложнения, хоспитализирани в УБ „Лозенец” – клиника по кардиология, се отчитат клинични данни, инструментални изследвания и лабораторни показатели. Групата се състои от 10 жени и 19 мъже със средна възраст 55.6 г.

## МЕТОДИ

### **1.Клинични изследвания.**

Включват подробна анамнеза и обективен физикален статус.

### **Клинична оценка**



**Сигнификантна алкохолна консумация** се приема употребата на абсолютен алкохол > 20 g (60 ml концентрат, 200 ml вино, или 660 ml бира) на ден при мъже и > 10 g (30 ml концентрат, 100 ml вино, или 330 ml бира) на ден при жени.

### **Клиничен преглед**

**Индекс на телесна маса (BMI)** се пресмята като теглото в kg се раздели на височината в m на квадрат. Като наднормено тегло се приема  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

**Обиколка на талията** се измерва по средната хоризонтална линия между долния ръб на ребрената дъга и горния ръб на илиачната кост.

## **2.Лабораторни изследвания.**

Лабораторните изследвания се извършват нагладно, 8 часа след последното хранене. Те включват хематологични показатели и ДКК; глюкоза, общ белтък, албумин, креатинин, урея, пикочна киселина, общ и директен билирубин; общ холестерол, HDL-холестерол, LDL-холестерол и триглицериди; AST, ALT, GGT, ALP, алфа-амилаза, креатинкиназа с MB фракция, желязо, общ желязосвързващ капацитет (TIBC), трансферин; калий, натрий, калций, магнезий; протромбиново време, INR, фибриноген; CRP; тропонин I, инсулин, TSH. Изследванията се извършват в УБ „Лозенец“ – Клинична лаборатория.

**Метаболитен синдром** се дефинира (Adult Treatment Panel III Guidelines) като съчетание на три от следните условия: 1) централно затлъстяване ( $MetS_{ATPIII}$  - обиколка на талията  $\geq 102 \text{ cm}$  при мъже и  $\geq 88 \text{ cm}$  при жени), като при  $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$  централно затлъстяване е налице и не е необходимо оценяване на коремна обиколка; 2) триглицериди  $> 1.7 \text{ mmol/l}$ ; 3) HDL  $< 1.0 \text{ mmol/l}$  при мъже и  $< 1.3 \text{ mmol/l}$  при жени; 4) артериално налягане  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$ ; 5) кръвна захар нагладно  $\geq 5.6 \text{ mmol/l}$ ; или провеждано лечение за по-горните отклонения.

**НОМА-IR** при недиабетни лица се дефинира като: произведението на глюкоза нагладно (mmol/L) и инсулин (mU/ml), разделено на 22.5.

Изчисляване по стандартна формула:  $НОМА-IR = \text{глюкоза} * \text{инсулин} / 22.5$ .

Референтни стойности: **нормален** НОМА-IR  $< 2.5$ ; **рискова зона** 2.5-5.0;

**висока инсулинова резистентност**  $> 5.0$ .

**Захарен диабет тип 2** се дефинира като: ниво на плазмена глюкоза на гладно (FPG)  $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ , или 2-часово плазмено ниво на глюкоза  $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$

по време на тест за толеранс с глюкоза 75 g (OGTT), или случайна плазмена глюкоза  $\geq 11.1$  mmol/L при пациент с класически симптоми на хипергликемия или хипергликемична криза. Незадължително: гликиран хемоглобин (HbA1c)  $\geq 6.5\%$ .

**Повишена глюкоза нагладно (IFG):** 5.55 – 6.94 mmol/L.

**Нарушен глюкозен толеранс (IGT):** 7.77-11.04 mmol/L на 2 h при OGTT. Незадължително: HbA1c - 5.7–6.4%.

**ФОРМУЛА НА NFS:** NAFLD Score =  $-1.675 + (0.037 \cdot \text{age [years]}) + (0.094 \cdot \text{BMI [kg/m}^2]) + (1.13 \cdot \text{IFG/diabetes [yes = 1, no = 0]}) + (0.99 \cdot \text{AST/ALT ratio}) - (0.013 \cdot \text{platelet count [} \times 10^9 /\text{L]}) - (0.66 \cdot \text{albumin [g/dl]})$ .

NAFLD Score	Correlated Fibrosis Severity
< -1.455	F0-F2
-1.455 – 0.675	Indeterminant score
> 0.675	F3-F4

### Fibrosis Severity Scale

F0 = no fibrosis; F1 = mild fibrosis; F2 = moderate fibrosis; F3 = severe fibrosis; F4 = cirrhosis.

**ФОРМУЛА НА FIB-4:** FIB-4 Score =  $(\text{Age}^* \times \text{AST}) / (\text{Platelets} \times \sqrt{(\text{ALT})})$ .

FIB-4 Score	Approximate fibrosis stage*
<1.45	0-1
1.45-3.25	2-3
>3.25	4-6

\*Based on Ishak fibrosis staging ([Sterling et al 2006](#)).

### 3. Серологични тестове.

Серологичните изследвания за установяване на HBsAg, Anti-HBs, Anti-HBcTotal, Anti-HCV се извършват в УБ „Лозенец“ – Лаборатория по вирусология, микробиология и имунология.

### 4. ЕКГ.

При всички пациенти се прави ЕКГ – стандартен 12 канален запис; по показания Холтер ЕКГ запис за документиране на АФ.

### **5.Ехокардиография.**

Стандартно ехокардиографско изследване се извършва с ултразвукова система Philips EPIQ 7 за установяване на хипертрофия, диастолна или систолна дисфункция на LV.

### **6.СКАГ.**

Селективна коронарна ангиография за документиране на КАБ се извършва в УБ „Лозенец“ – Клиника по кардиология – инвазивен сектор.

### **7.Ехография на коремни органи.**

Извършва се стандартно ехографско изследване на коремни органи с ултразвукова система Philips EPIQ 7 transducer C5-1; shear wave elastography ElastPQ transducer C5-1. Използват се следните ехографски критерии за чернодробна стеатоза: **Лека степен** (1) – дифузно повишена ехогенност на паренхима с добра видимост на диафрагмата, интрахепаталните съдове и стената на жлъчния мехур; **Умерена степен** (2) – умерено повишена ехогенност на паренхима и леко намалена видимост на диафрагмата, интрахепаталните съдове и стената на жлъчния мехур; **Тежка степен** (3) – значително повишена ехогенност на паренхима и силно намалена или липсваща видимост на интрахепаталните съдове, диафрагмата и стената на жлъчния мехур.

### **СТАТИСТИЧЕСКИ МЕТОДИ**

За статистически анализ на данните е използван специализиран за статистически анализи пакет STATISTICA (196). За ниво на значимост е избрано  $p=0.05$ . Това е вероятността за допускане на грешка от първи род, а именно да бъде отхвърлена нулевата хипотеза, когато тя е вярна.

За целите на настоящото проучване са приложени следните статистически методи:

- **1. Дескриптивен статистически анализ** – в табличен вид се представят честотни разпределения на възрастта и пола, разбити по групи на изследване, средните стойности и стандартните отклонения, 95% доверителни интервали на изменение на средните стойности. За нагледно представяне на резултатите чрез хистограми е използван специализиран пакет STATISTICA 13.0.

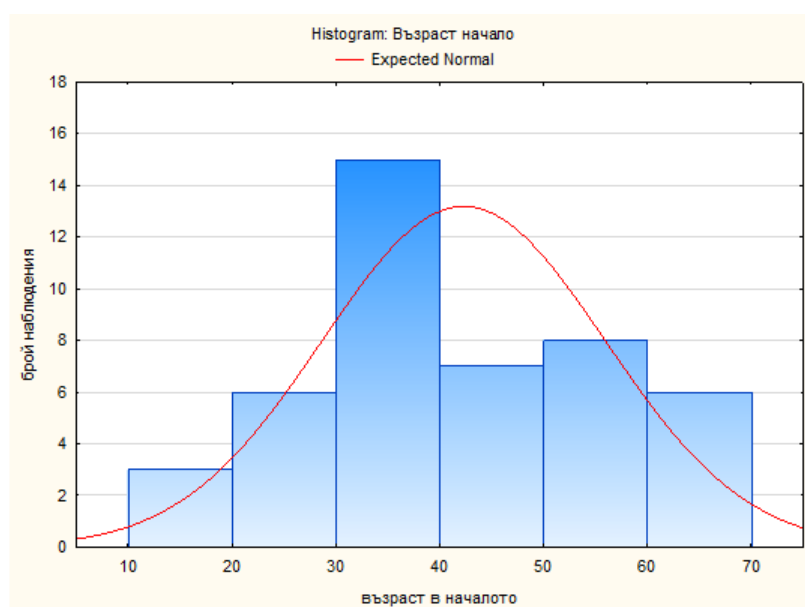
- **2. Тест на Стюdent (t-критерий) за две сдвоени извадки** - за откриване на статистически значима разлика в средните стойности на даден фактор в началото на наблюдение на пациента и след проследяване.
- **3. Тест на Стюdent (t-критерий) за две независими извадки** - за откриване на статистически значима разлика в средните стойности на даден фактор, измерен в две различни групи от пациенти.
- **4. Логистичен регресионен анализ** – с цел да се построят адекватни статистически модели, описващи зависимостта за развиване/неразвиване на ССЗ в зависимост от фактори. Изборът на логистичния модел се налага поради това, че зависимата променлива е качествена и с точно два изхода, а предикторите са както качествени, така и количествени. Този модел дава възможност да се *пресмята прогнозната вероятност за развиване или неразвиване на ССЗ*, в зависимост от изследваните рискови фактори.
- **5. Дисперсионен анализ (ANOVA, Analysis of variance)** - с цел да се установи наличие/отсъствие на влияние на факторите върху стойностите на дадена променлива. За целта се проверява статистическа нулева хипотеза за равенство на стойностите на променливата в различните нива на фактора. Чрез тази проверка се дава възможност да се прецени доколко влиянието на фактора е статистически значимо за различието на стойностите на променливата.

## РЕЗУЛТАТИ

### ДАННИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ БЕЗ ССЗ

#### Дискриптивна статистика за възраст в началото на проследяване

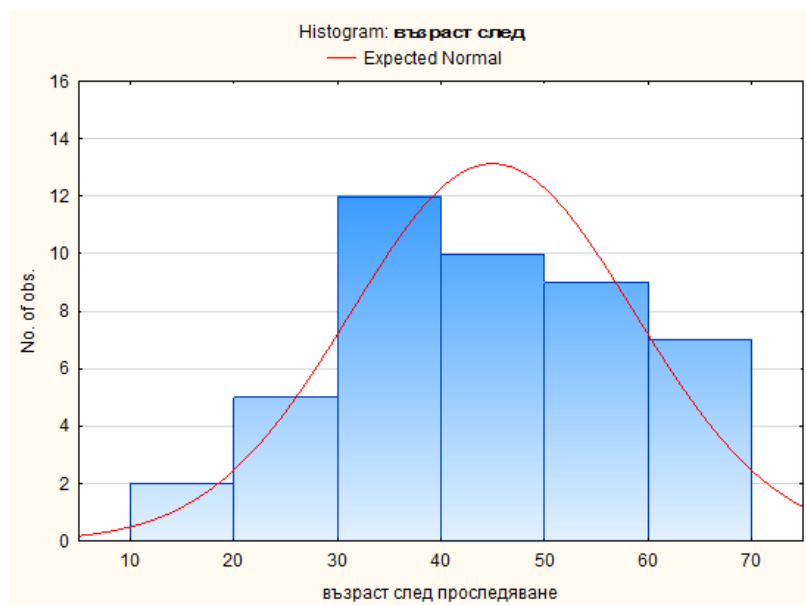
Възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото на проследяване е между 18 и 68 години, със средна възраст 42.3 (+/-13.6) години. Честотното разпределение на стойностите на възрастта на пациенти с ЧЗ без ССЗ в началото на проследяване показва най-голям брой пациенти на възраст между 30 и 40 години (33%).



Фиг. 1. Хистограма на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото на проследяване.

#### Дискриптивна статистика за възраст след проследяване

Възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване е между 18 и 69 години, със средна възраст 45 (+/-13.7) години. Честотното разпределение на стойностите за възрастта на пациенти с ЧЗ без ССЗ след проследяване показва най-голям брой пациенти на възраст между 30 и 40 години (27%).



Фиг. 2. Хистограма на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване.

### Дискриптивна статистика за пол

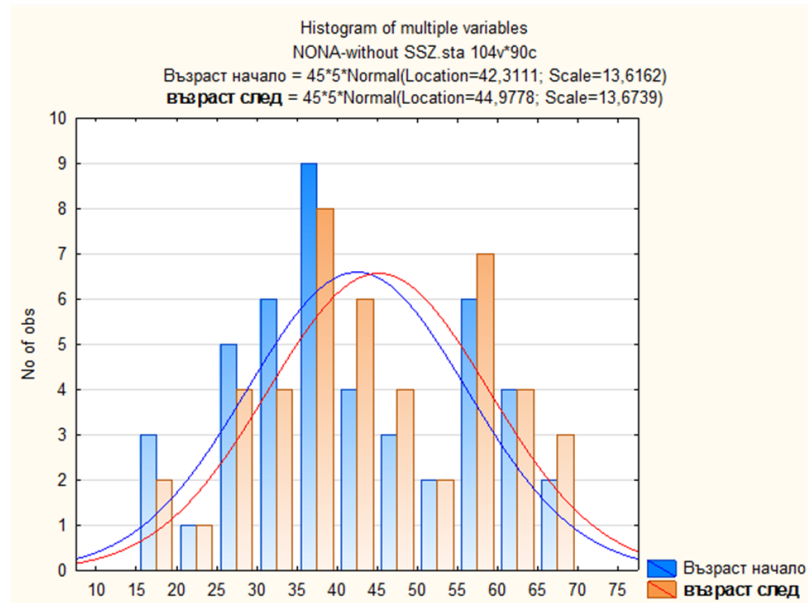
Разпределението по пол на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване показва относителен дял от 67% за мъжки пол (Count - 30) и 33% за женски пол (Count - 15).



Фиг 3. Кръгова диаграма на разпределението по пол на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

## Т-тестове на Стюdent за зависими извадки /в начало и след проследяване/

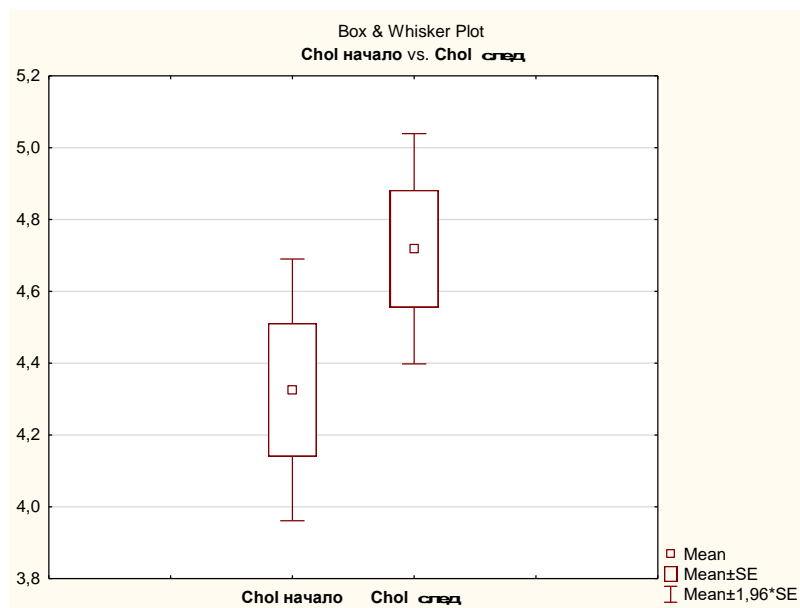
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (42.3 +/-13.6 години) и след (44.9 +/-13.7 години) проследяване, защото  $p=0,000001$  ( $<0,05$ ), т.е. отхвърля се хипотезата за равенство на средните стойности при ниво на значимост 0,05.



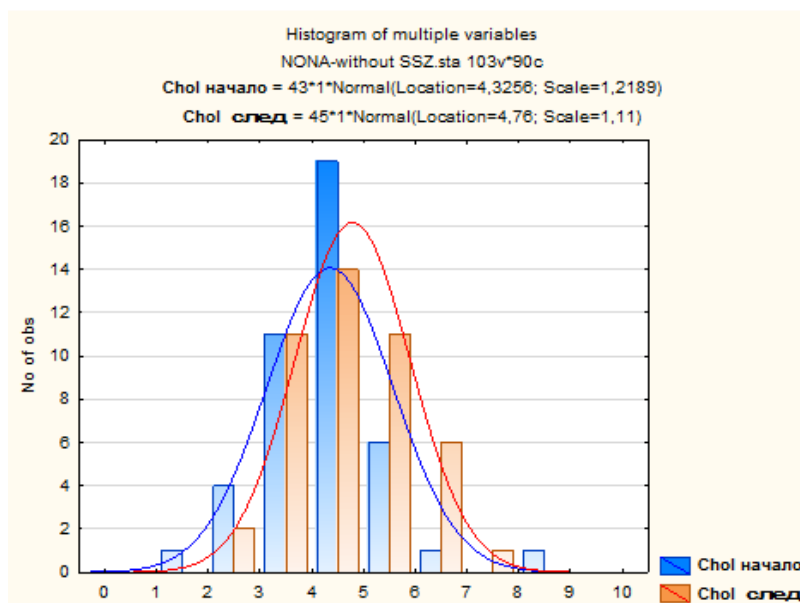
Фиг. 4. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

Няма статистически значима разлика в средните стойности на BMI, обиколката на талията, глюкозата, HbA1c, креатинина, пикочната киселина, триглицеридите, HDL, LDL, ASAT/ALAT, GGT, СК, СК-МВ, ТІВС, СRР, инсулина, НОМА-ІR, NFS на пациенти с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на общия холестерол на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (4.3 +/-1.2 mmol/l) и след (4.7 +/-1.1 mmol/l) проследяване, защото  $p=0,032537$  ( $<0,05$ ) и  $H_0$  се отхвърля.



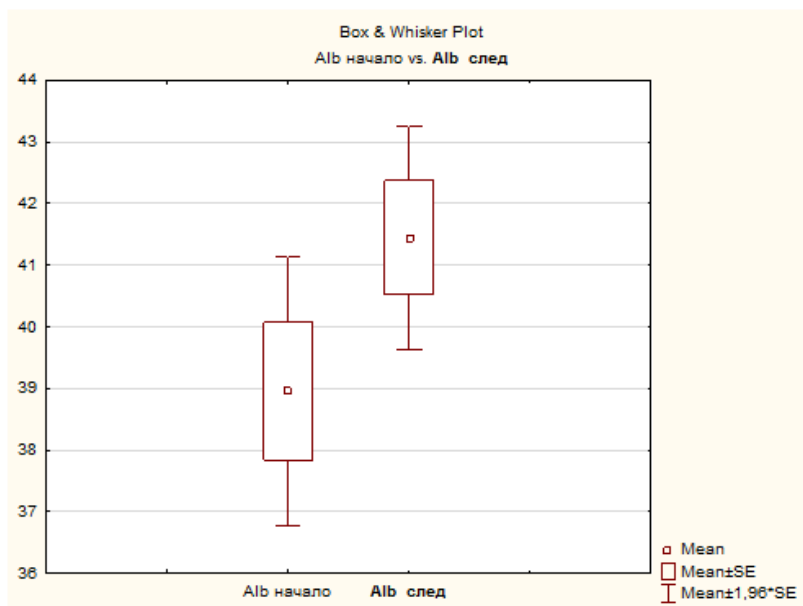
Фиг. 5. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на холестерол на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.



Фиг. 6. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на холестерола на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

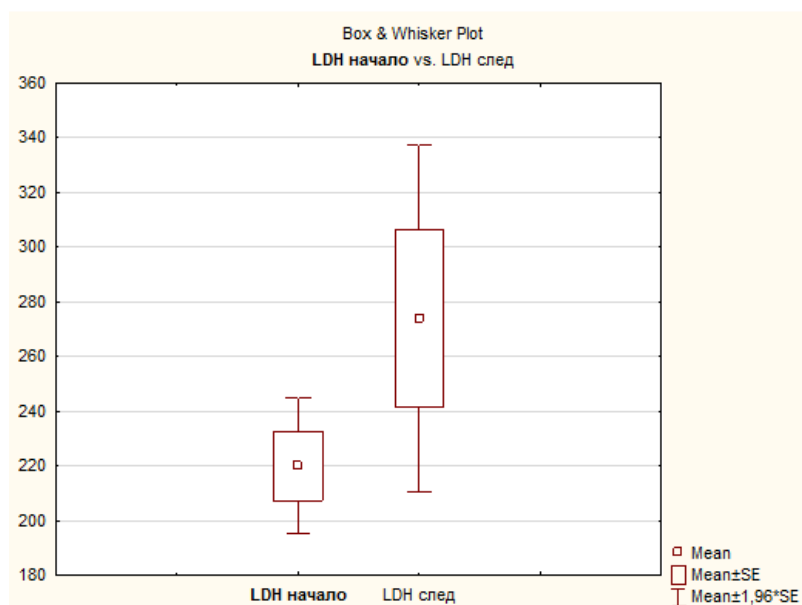
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на албумина на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (39 +/-7.5 g/l) и след (41.4 +/-6.2 g/l) проследяване, защото  $p=0,038246 (<0,05)$ .





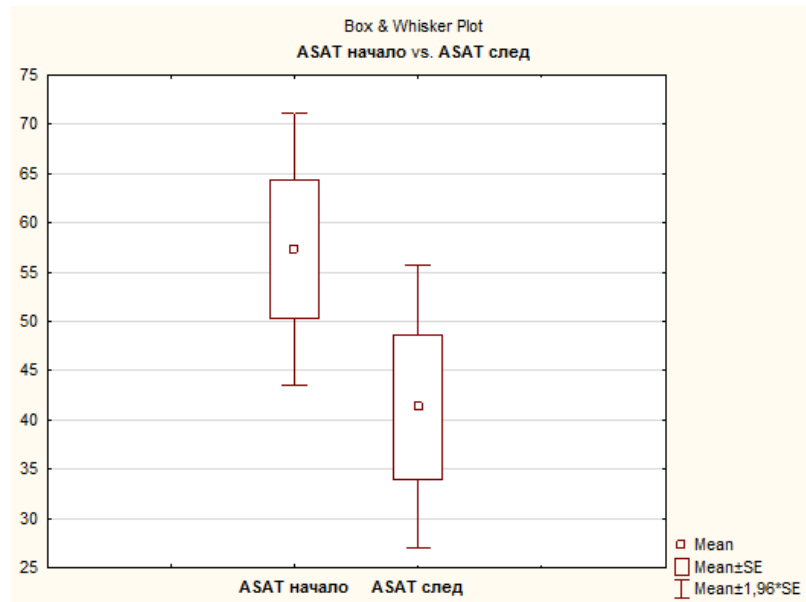
Фиг. 7. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на албумин на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на LDH на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (220 +/-66 U/l) и след (274 +/-168 U/l) проследяване, защото  $p=0,046286 (<0,05)$ .



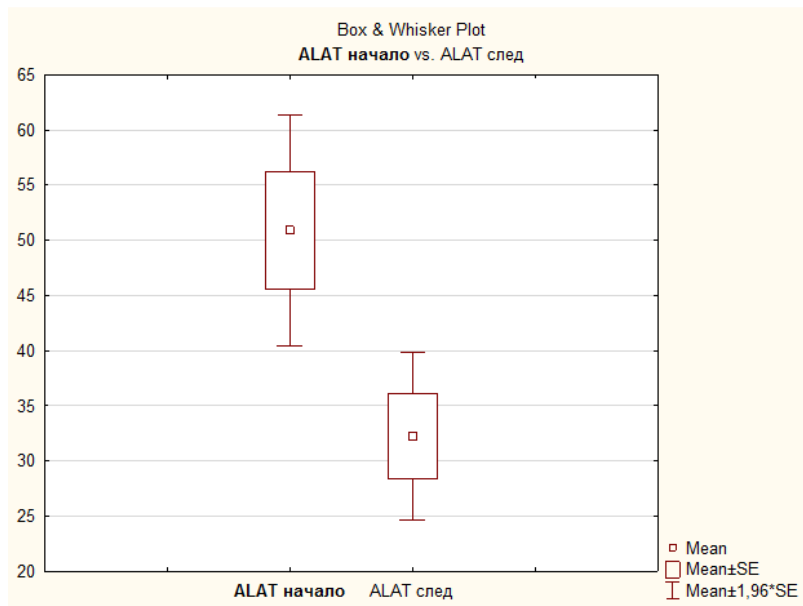
Фиг. 8. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на LDH на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ASAT на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (57 +/-47 U/l) и след (41 +/-49 U/l) проследяване, защото  $p=0,021454$  ( $<0,05$ ).



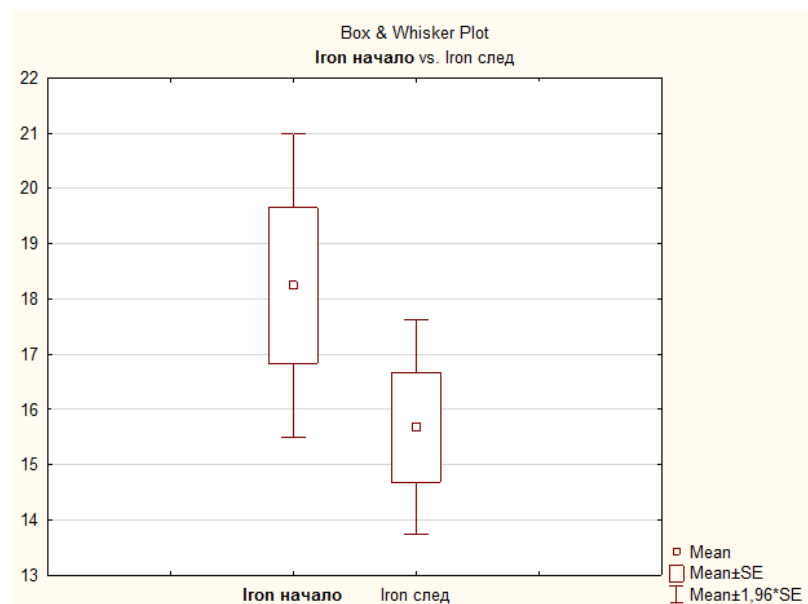
Фиг. 9. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на ASAT на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ALAT на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (51 +/-36 U/l) и след (32 +/-26 U/l) проследяване, защото  $p=0,002288$  ( $<0,05$ ).



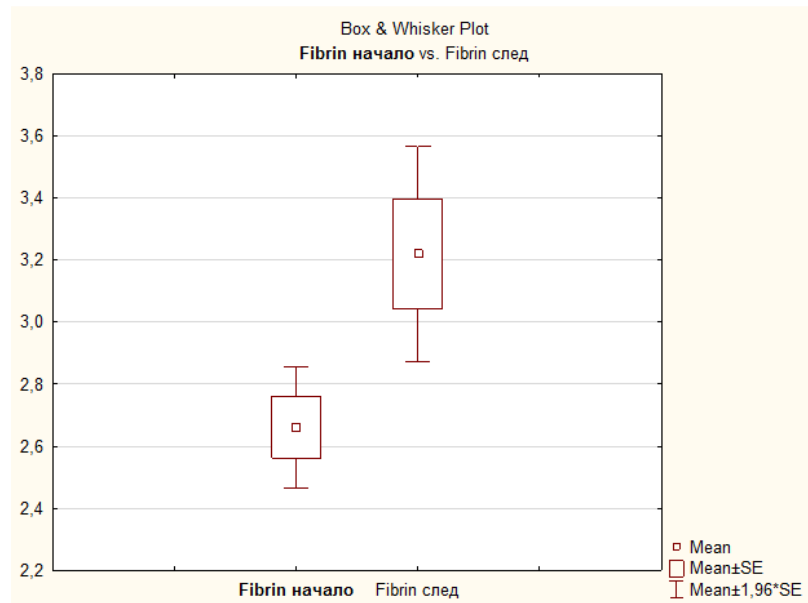
Фиг. 10. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на ALAT на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на желязото на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (18.2 +/-9.4  $\mu\text{mol/l}$ ) и след (15.7 +/-6.7  $\mu\text{mol/l}$ ) проследяване, защото  $p=0,048530$  ( $<0,05$ ).

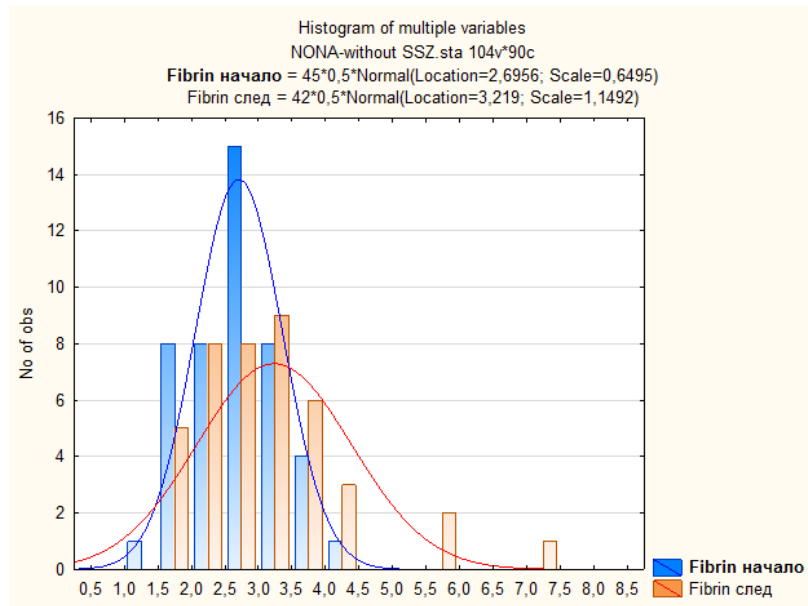


Фиг. 11. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на желязо на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на фибриногена на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (2.7 +/-0.6 g/l) и след (3.2 +/-1.1 g/l) проследяване, защото  $p=0,001065 (<0,05)$ .

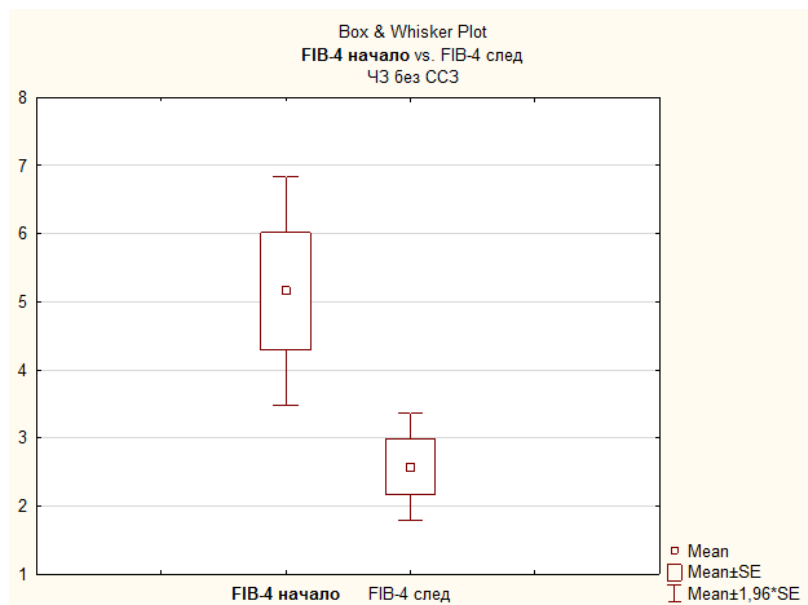


Фиг. 12. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на фибриноген на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

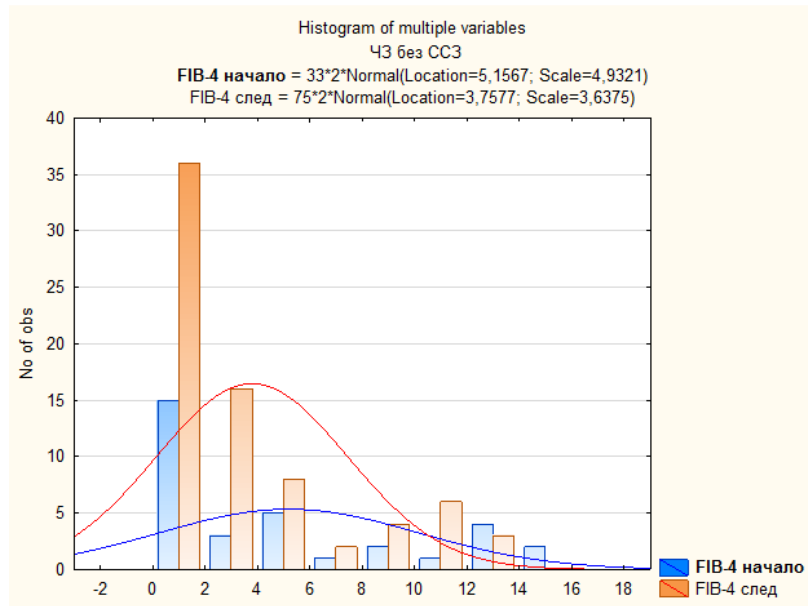


Фиг. 13. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на фибриноген на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на FIB-4 на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (5.16 +/-4.93) и след (2.58 +/-2.33) проследяване, защото  $p=0,001522 (<0,05)$ .

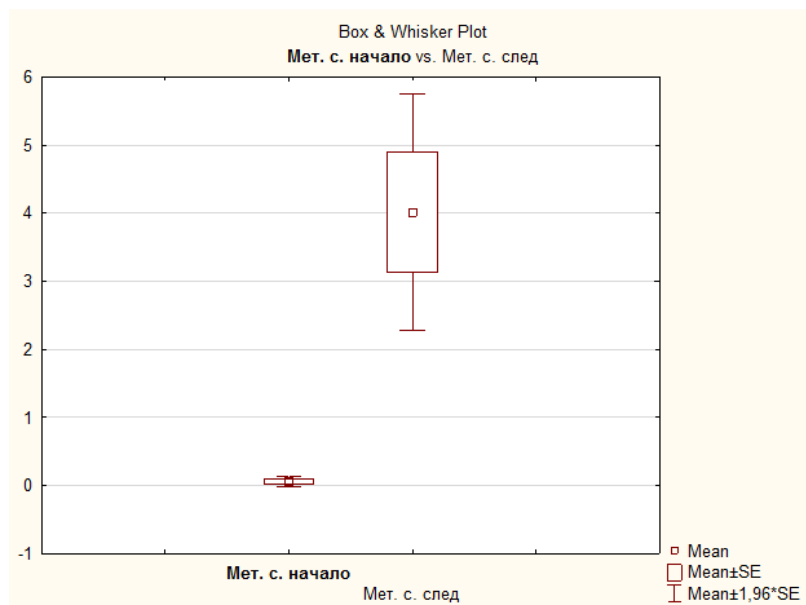


Фиг. 14. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на FIB-4 на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.



Фиг. 15. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на FIB-4 на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на относителното тегло на МетС сред пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото ( $0,06 \pm 0,24$ ) и след ( $4,01 \pm 5,08$ ) проследяване, защото  $p=0,000084 (<0,05)$ .



Фиг. 16. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на МетС на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване.

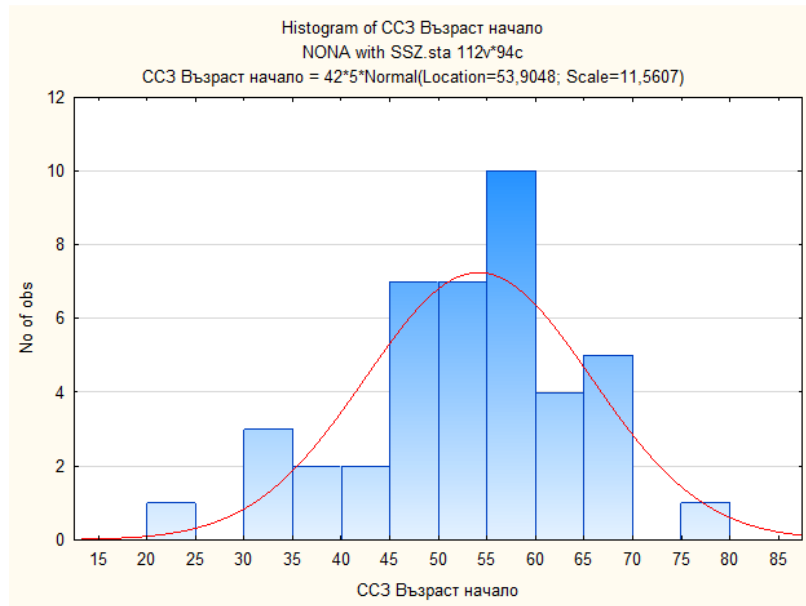
Лицата с липса на консумация на **алкохол** са повече, с умерена (мъже < 60 ml концентрат, 200 ml вино, 660 ml бира; жени < 30 ml концентрат, 100 ml вино, 330 ml бира) са поравно, със значима (мъже > 60 ml концентрат, 200 ml вино, 660 ml бира; жени > 30 ml концентрат, 100 ml вино, 330 ml бира) са по-малко при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата с липса на консумация на **цигари** са повече, с умерена консумация (1-10) и с висока (>10) са по-малко при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата с намалена консумация на животински мазнини са поравно, с намалена на въглехидрати са повече, с умерена на разнообразна **храна** са по-малко, с повишена на въглехидрати, с повишена на животински мазнини и с повишена на разнообразна храна са поравно при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата със слаба, с умерена и с висока **физическа активност** са поравно при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване.

Няма статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на Glomerular Filtration Rate (GFR) в началото и след проследяване, но има тенденция за **повишаване**.

## ДАННИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ И ССЗ

### Дискриптивна статистика за възраст в началото

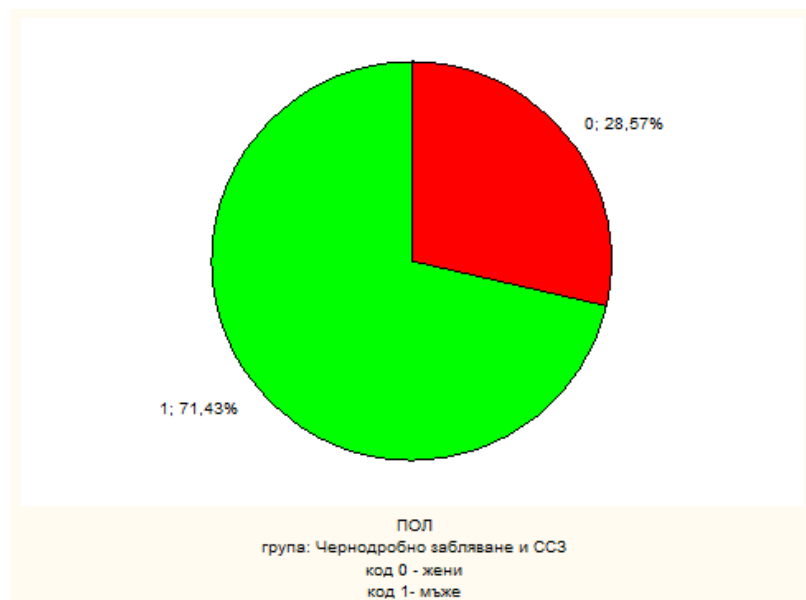
Възрастта на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото на проследяване е между 21 и 78 години, със средна възраст 54 (+/-11.6) години. Честотното разпределение на стойностите на възрастта на пациенти с ЧЗ и ССЗ в началото на проследяване показва най-голям брой пациенти на възраст между 50 и 60 години (40%).



Фиг. 17. Хистограма на възрастта на пациентите с ЧЗ и ССЗ.

### Дискриптивна статистика за пол

Разпределението по пол на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване показва относителен дял от 71% (Count – 30) за мъжки пол и 29% (Count – 12) за женски пол.

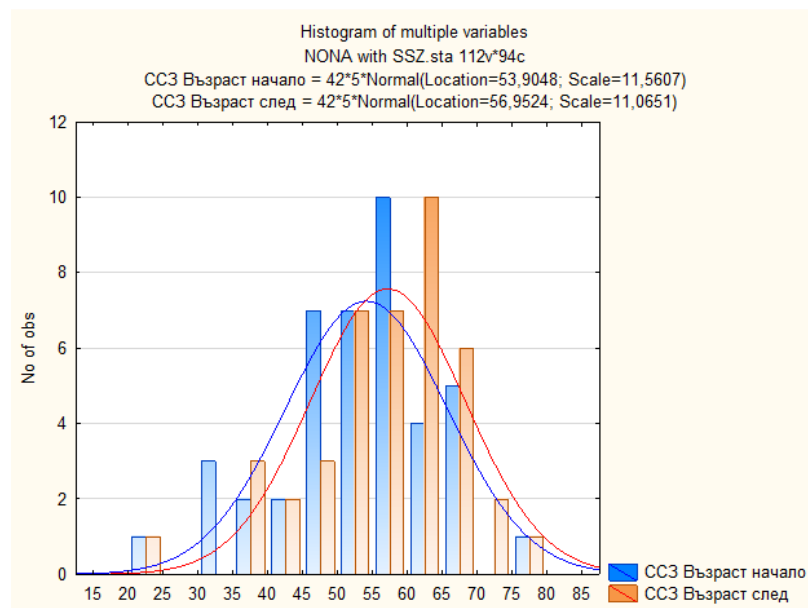


Фиг 18. Кръгова диаграма на разпределение по пол на пациенти с чернодробно заболяване и ССЗ.



## Т-тест зависими извадки /начало и след проследяване/

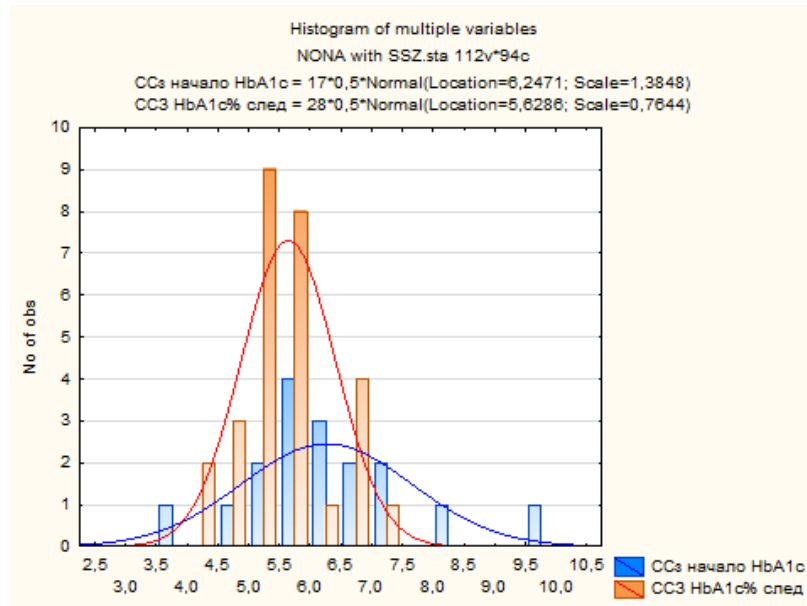
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото (54 +/-11.6 години) и след (57 +/-11.1 години) проследяване, защото  $p=0,000000$  ( $<0,05$ ), т.е. отхвърля се хипотезата за равенство на средните стойности при ниво на значимост 0,05.



Фиг. 19. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на възрастта на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

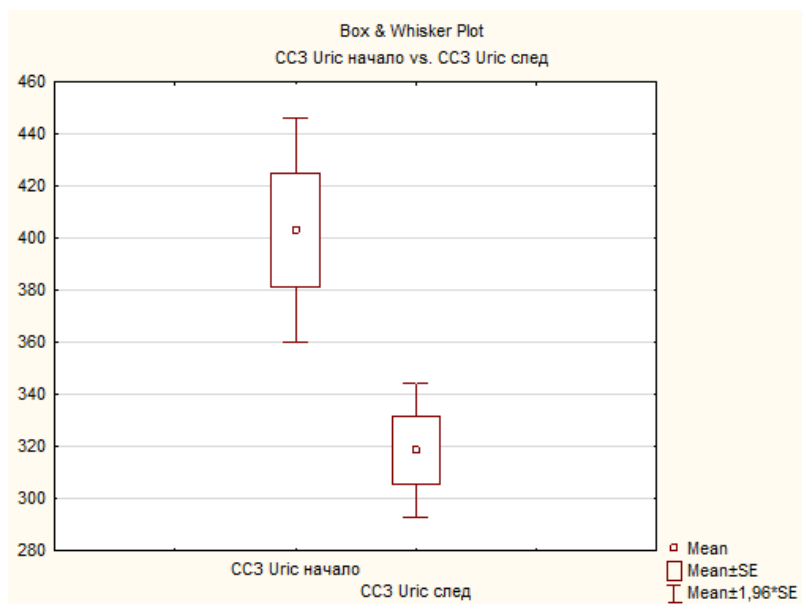
Няма статистически значима разлика в средните стойности на BMI, обиколката на талията, глюкозата, креатинина, триглицеридите, HDL, LDL, албумина, ASAT/ALAT, GGT, СК, СК-MB, желязото, TIBC, инсулина, HOMA-IR, NFS на пациенти с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на HbA1c на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (6.5 +/-1.3%) и след (5.8 +/-0.8%) проследяване, защото  $p=0,039272$  ( $<0,05$ ).



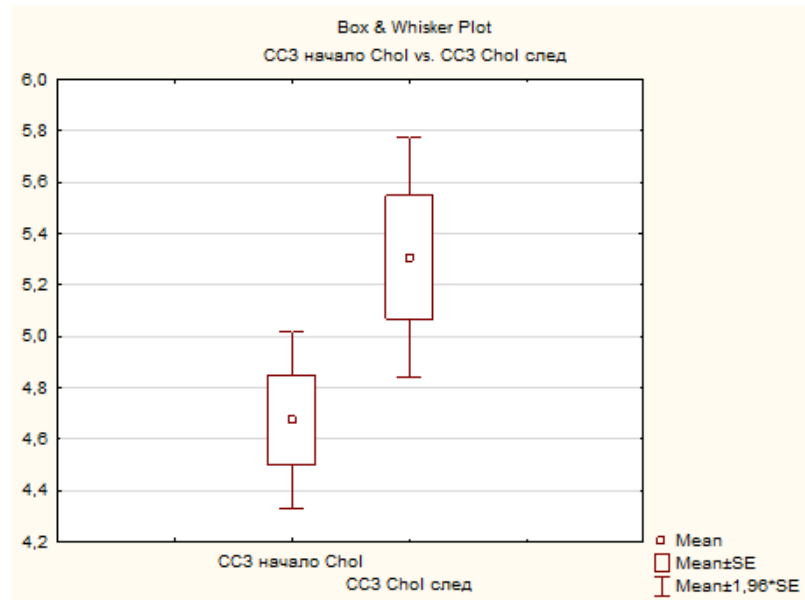
Фиг. 20. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на HbA1c на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на пикочната киселина на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (403 +/-140  $\mu\text{mol/l}$ ) и след (319 +/- 84  $\mu\text{mol/l}$ ) проследяване, защото  $p=0,039272$  ( $<0,05$ ).



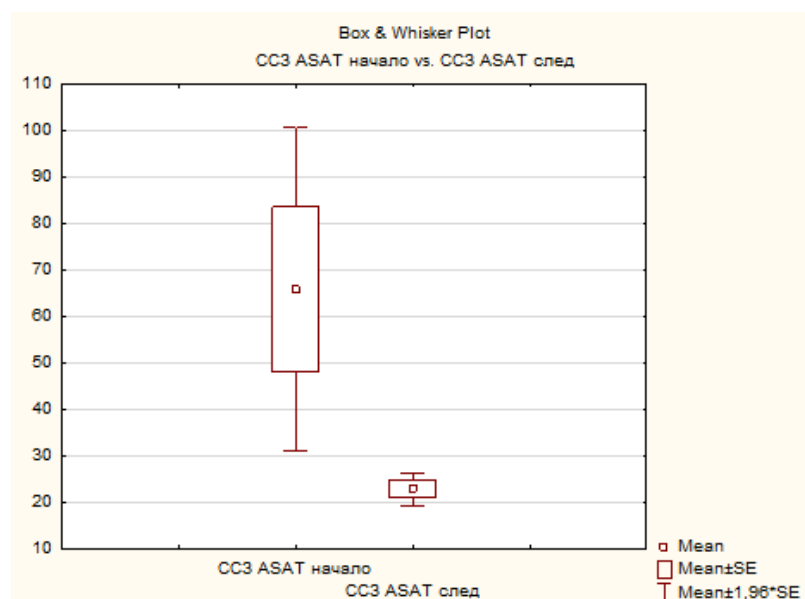
Фиг. 21. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на пикочна киселина на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на общия холестерол на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото ( $4.7 \pm 1.1$  mmol/l) и след ( $5.3 \pm 1.5$  mmol/l) проследяване, защото  $p=0,018666$  ( $<0,05$ ).



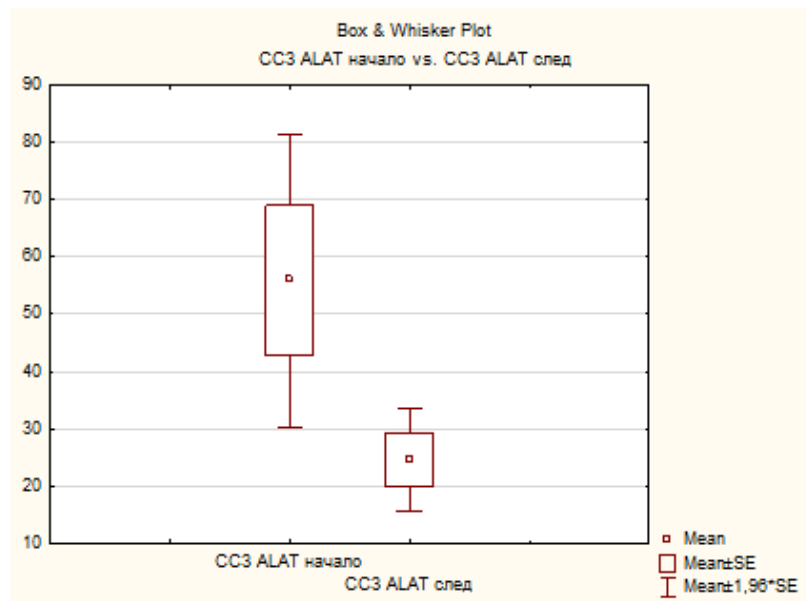
Фиг. 22. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на холестерол на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ASAT на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото ( $66 \pm 115$  U/l) и след ( $23 \pm 12$  U/l) проследяване, защото  $p=0,021797$  ( $<0,05$ ).



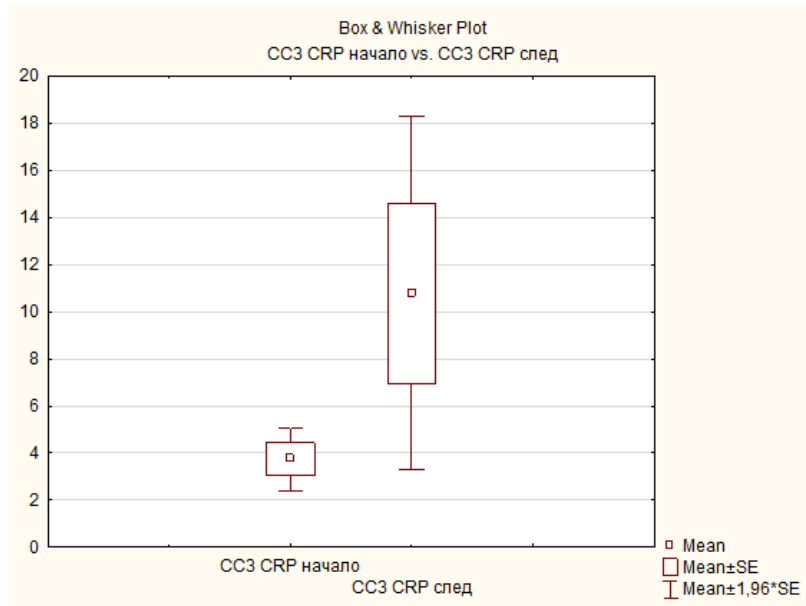
Фиг. 23. Диаграма за сравняване на средните стойности, стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на ASAT на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ALAT на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (56 +/-84 U/l) и след (25 +/-30 U/l) проследяване, защото  $p=0,032510$  ( $<0,05$ ).



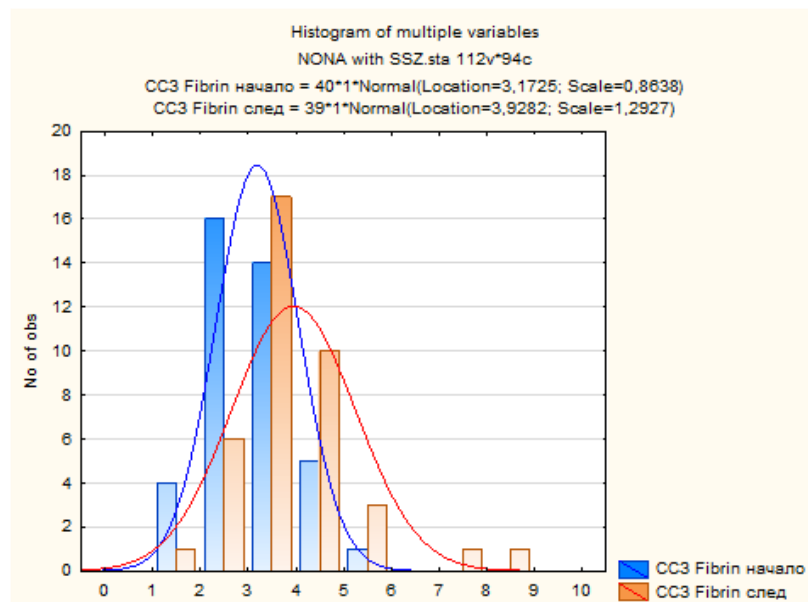
Фиг. 24. Диаграма за сравняване на средните стойности, стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на ALAT на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на CRP на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (3.8 +/-4.3 mg/l) и след (10.8 +/-24.2 mg/l) проследяване, защото  $p=0,049144$  ( $<0,05$ ).



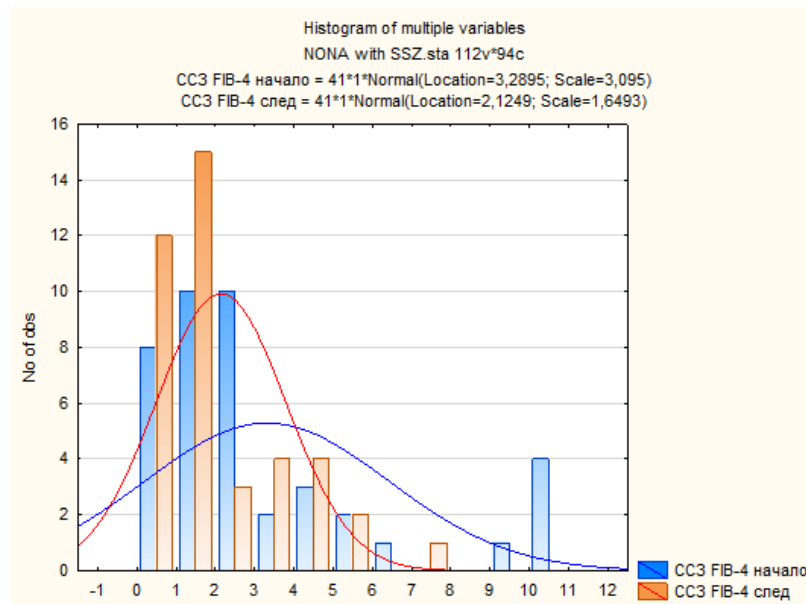
Фиг. 25. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на CRP на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на фибриногена на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (3.2 +/-0.9 g/l) и след (3.9 +/-1.3 g/l) проследяване, защото  $p=0,002437$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 26. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на фибриноген на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на FIB-4 на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото (3.29 +/-3.10) и след (2.12 +/-1.65) проследяване, защото  $p=0,003201$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 27. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на FIB-4 на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване.

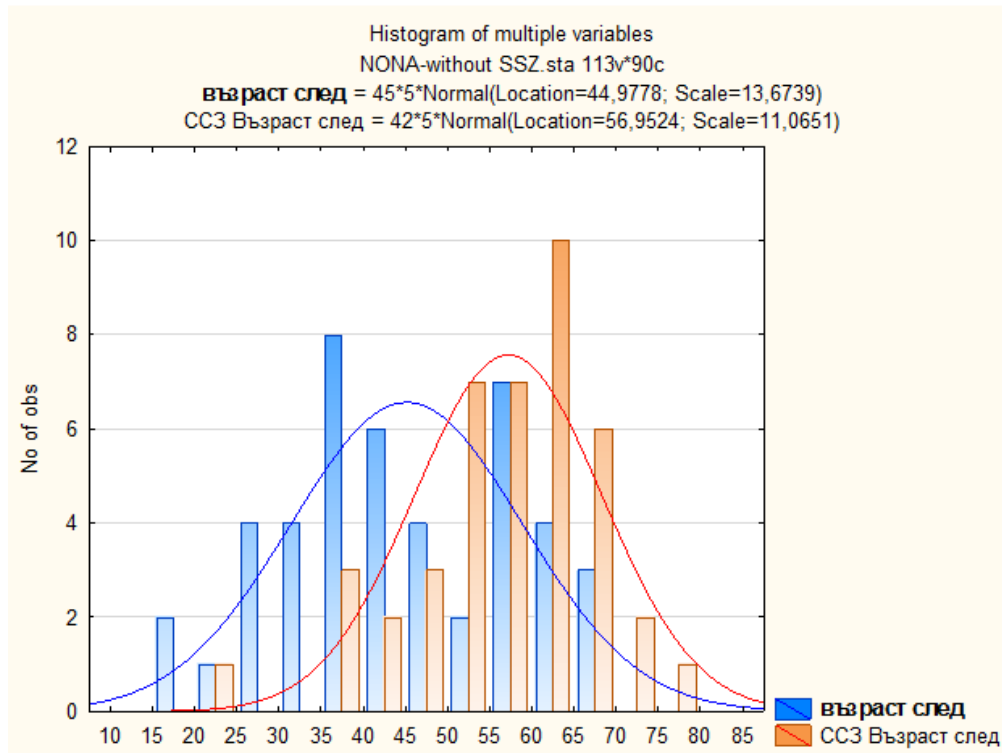
Лицата с липса и с умерена консумация на **алкохол** са повече, с висока са по-малко при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата с липса, с умерена и с висока консумация на **цигари** са поравно при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата с намалена консумация на животински мазнини са поравно, с намалена на въглехидрати са повече, с умерена на разнообразна **храна** са по-малко, с повишена на въглехидрати, на животински мазнини и на разнообразна храна са поравно при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване. Лицата със слаба **физическа активност** са по-малко, с умерена са повече, с повишена са поравно при пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване.

Няма статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на GFR в началото и след проследяване, но има тенденция за **понижаване**.

**ДАННИ НА** пациенти с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване

## t-тест независими извадки

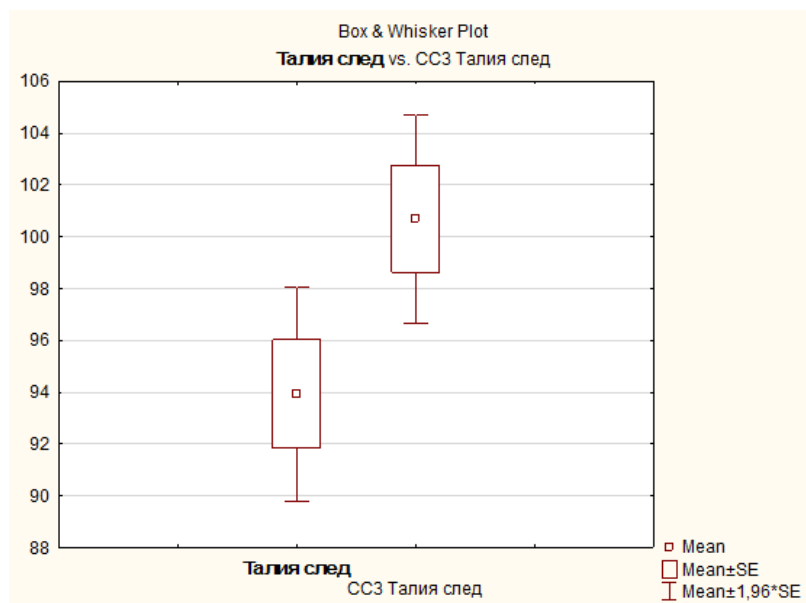
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на възрастта на пациентите с ЧЗ без (45 +/-13.7 години) и със (57 +/-11.1години) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,000024$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 28. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на възраст на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

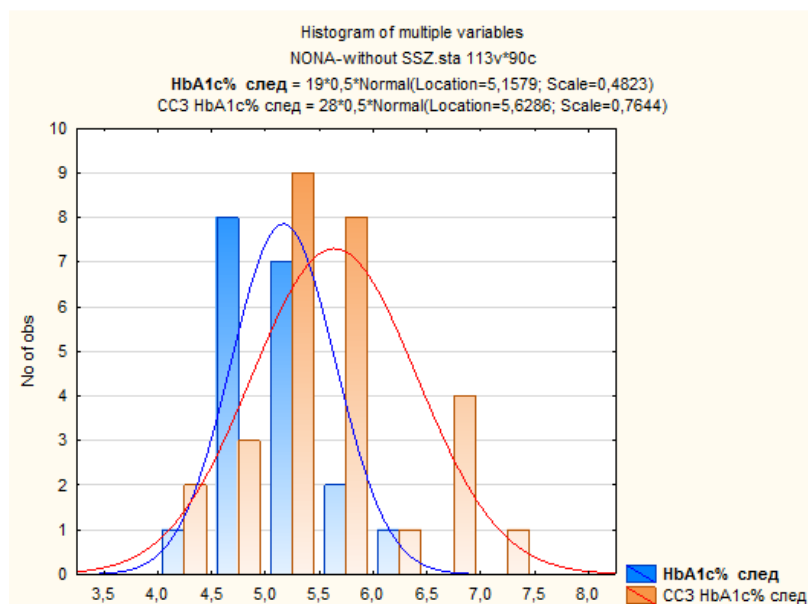
Няма статистически значима разлика в средните стойности на BMI, глюкозата, креатинина, пикочната киселина, триглицеридите, HDL, албумина, ALAT, ASAT/ALAT, GGT, СК-MB, желязото, TIBC, CRP, LDH, инсулина, HOMA-IR, NFS на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на обиколката на талия на пациентите с ЧЗ без (94 +/-14 cm) и със (101 +/-13 cm) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,024320$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 29. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на обиколка на талия на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

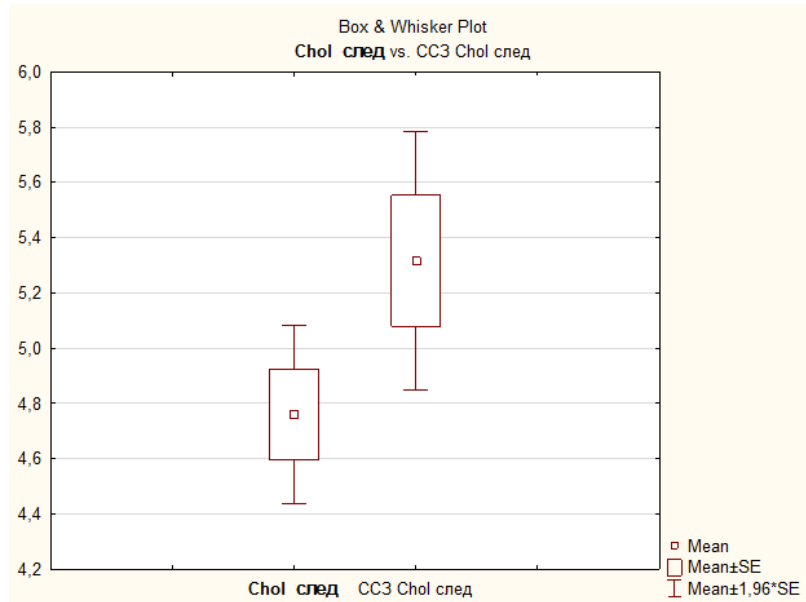
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на HbA1c на пациентите с ЧЗ без (5.2 +/-0.5%) и със (5.6 +/-0.8%) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,021741$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 30. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на HbA1c на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

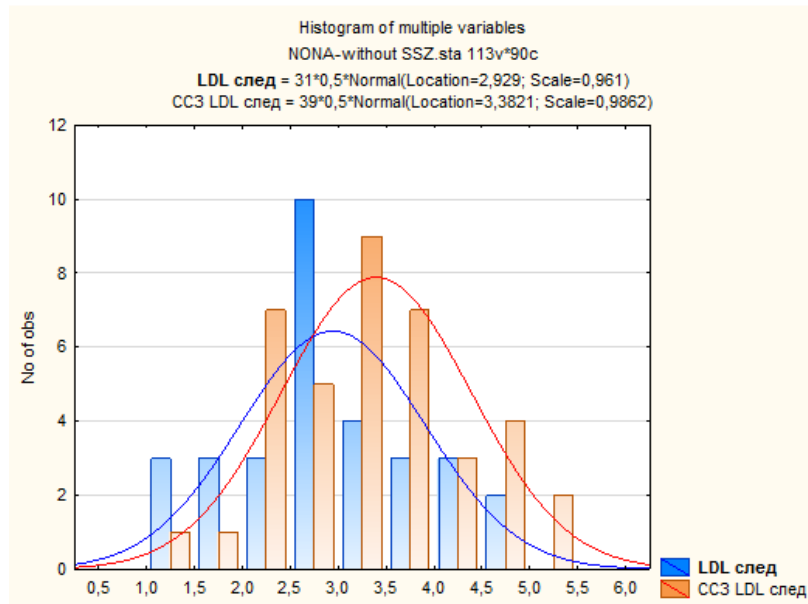


**Има** статистически значима разлика в средните стойности на общия холестерол на пациентите с ЧЗ без ( $4.8 \pm 1.1$  mmol/l) и със ( $5.3 \pm 1.5$  mmol/l) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,045526$  ( $<0,05$ ).



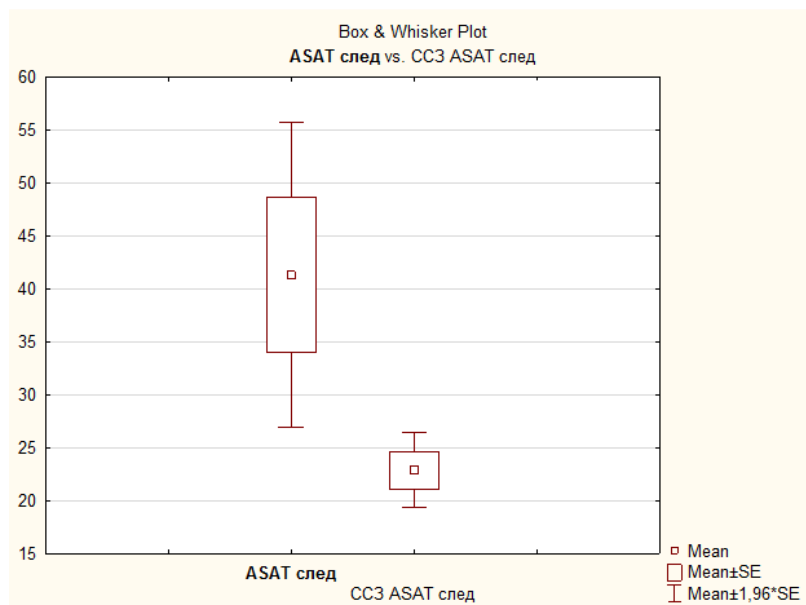
Фиг. 31. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на общ холестерол на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на LDL на пациентите с ЧЗ без ( $2.9 \pm 1$  mmol/l) и със ( $3.4 \pm 1$  mmol/l) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,047690$  ( $<0,05$ ).



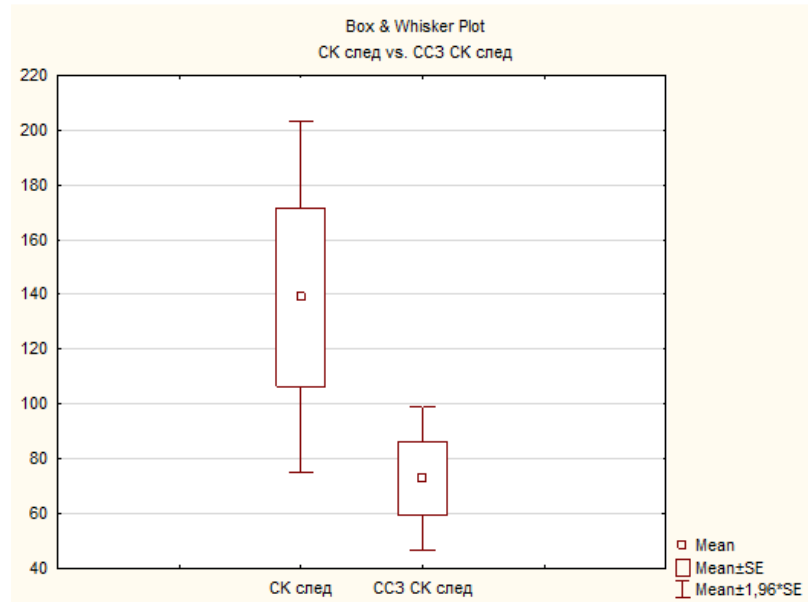
Фиг. 32. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на LDL на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ASAT на пациентите с ЧЗ без (41 +/-49 U/l) и със (23 +/-12 U/l) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,020003 (<0,05)$ .



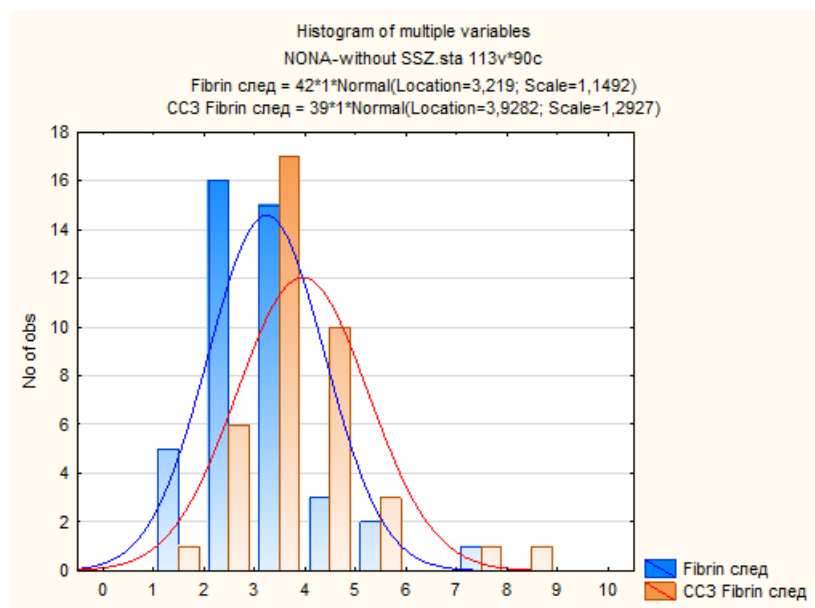
Фиг. 33. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на ASAT на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на СК на пациентите с ЧЗ без (139 +/-134 U/l) и със (73 +/-72 U/l) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,034399 (<0,05)$ .



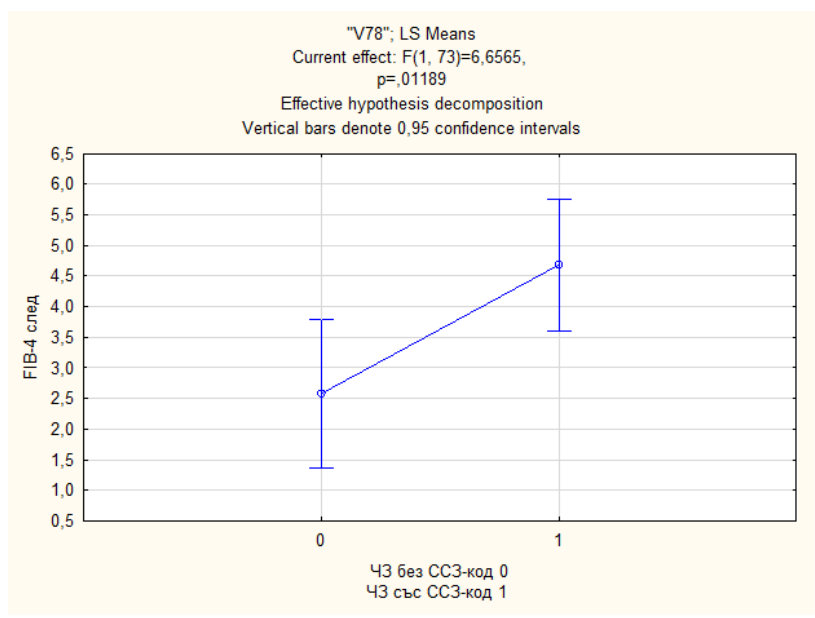
Фиг. 34. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на СК на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на фибриногена на пациентите с ЧЗ без (3.2 +/-1.1 g/l) и със (3.9 +/-1.3 g/l) ССЗ след проследяване, защото  $p=0,010733 (<0,05)$ .



Фиг. 35. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на фибриноген на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на FIB-4 на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване, защото  $p=0,011890 < 0,05$ .

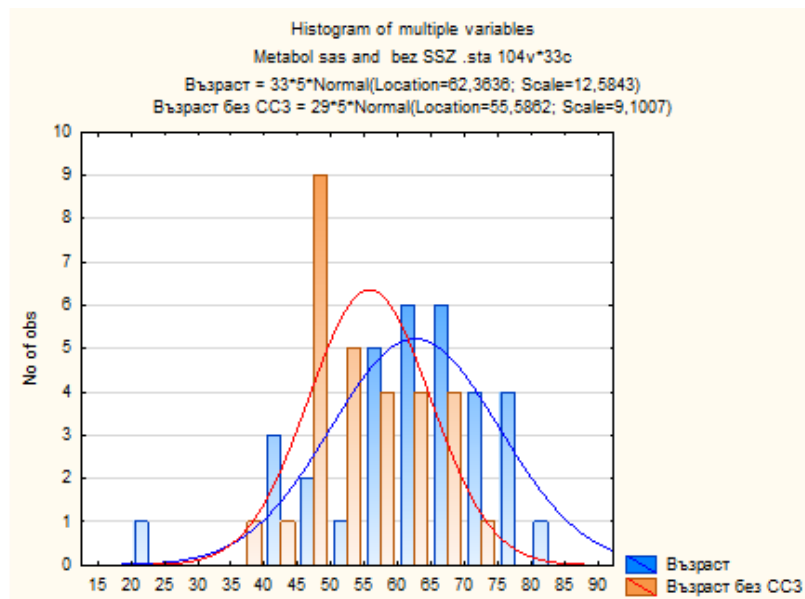


Фиг. 36. Графика за средните стойности и 95% доверителните интервали FIB-4 на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

Лицата с липса на консумация на **алкохол** са по-малко, с умерена и с висока са поравно при пациентите с ЧЗ със ССЗ след проследяване. Лицата с липса на консумация на **цигари** са по-малко, с умерена са повече, с висока са по-малко при пациентите с ЧЗ със ССЗ след проследяване. Лицата със слаба **физическа активност** са по-малко, с умерена са поравно, с висока са по-малко при пациентите с ЧЗ със ССЗ след проследяване.

## Пациенти с МетС и NAFLD със и без сърдечно-съдови усложнения

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на възрастта на пациентите с МетС и NAFLD със (62 +/-12.6 години) и без (56 +/-9.1 години) ССУ, защото  $p=0,019525$  ( $<0,05$ ).

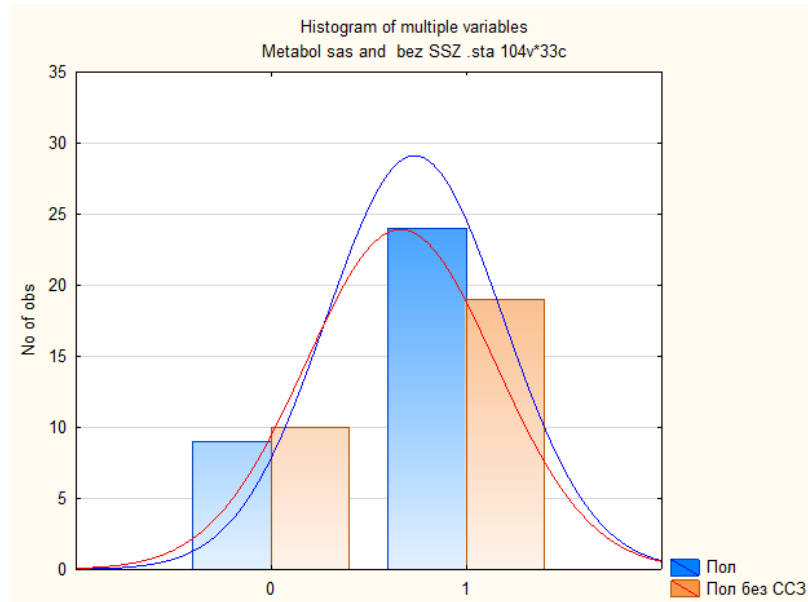


Фиг. 37. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на възраст на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

## Дискриптивна статистика за пол

Разпределението по пол на пациентите с МетС и NAFLD със ССУ показва относителен дял от 73% (Count – 24) за мъжки пол и 27% (Count – 9) за женски пол.

Разпределението по пол на пациентите с МетС и NAFLD без ССУ показва относителен дял от 65.5% (Count – 19) за мъжки пол и 34.5% (Count – 10) за женски пол.

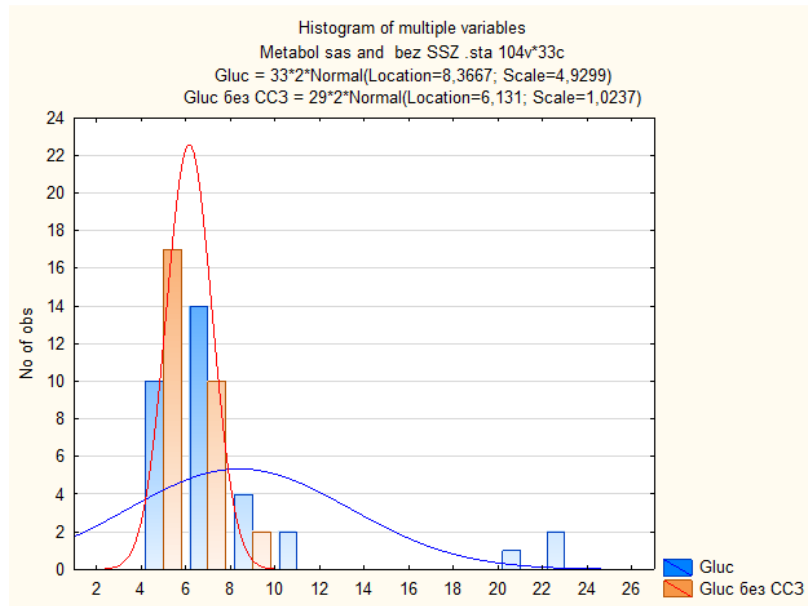


Фиг. 38. Съвместна хистограма на разпределението по пол на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

При кодираните с 0 – женски пол, пациентите със ССУ са по-малко, при кодираните с 1 – мъжки пол, пациентите със ССУ са повече.

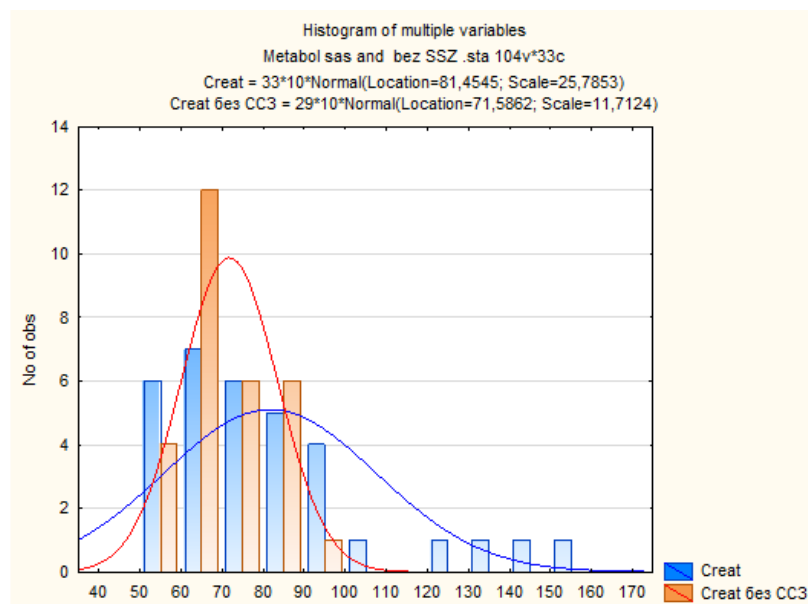
Няма статистически значима разлика в средните стойности на ВМІ, обиколката на талия, HbA1c, пикочната киселина, триглицеридите, албумина, ASAT, ALAT, GGT, СК, СК-МВ, тропонин I, желязото, фибриногена на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на глюкозата на пациентите с МетС и NAFLD със (8.4 +/-4.9 mmol/l) и без (6.1 +/-1 mmol/l) ССУ, защото  $p=0,019766 (<0,05)$ .



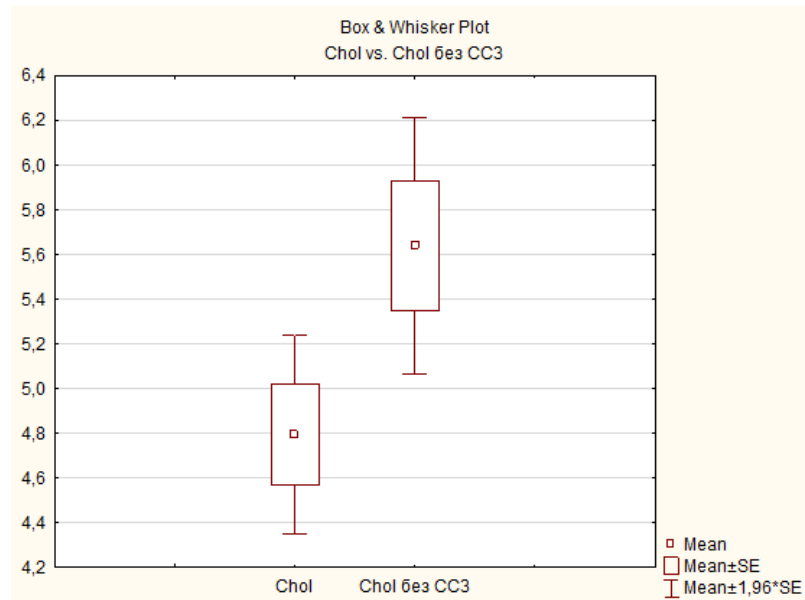
Фиг. 39. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на глюкоза на пациентите с MetC и NAFLD със и без CCY.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на креатинина на пациентите с MetC и NAFLD със (81 +/-26  $\mu\text{mol/l}$ ) и без (72 +/-12  $\mu\text{mol/l}$ ) CCY, защото  $p=0,046292$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 40. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на креатинин на пациентите с MetC и NAFLD със и без CCY.

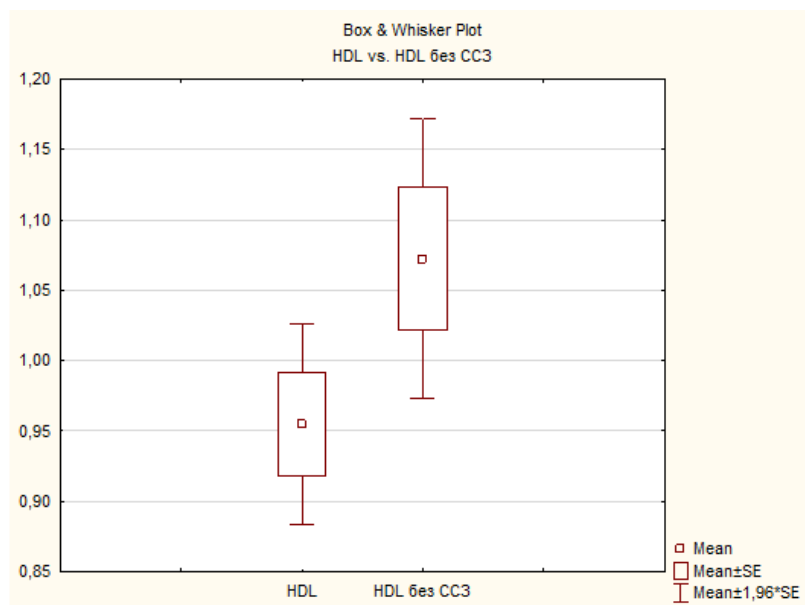
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на общия холестерол на пациентите с МетС и NAFLD със (4.8 +/-1.3 mmol/l) и без (5.6 +/- 1.5 mmol/l) ССУ, защото  $p=0,024279$  ( $<0,05$ ).



Фиг. 41. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на общ холестерол на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

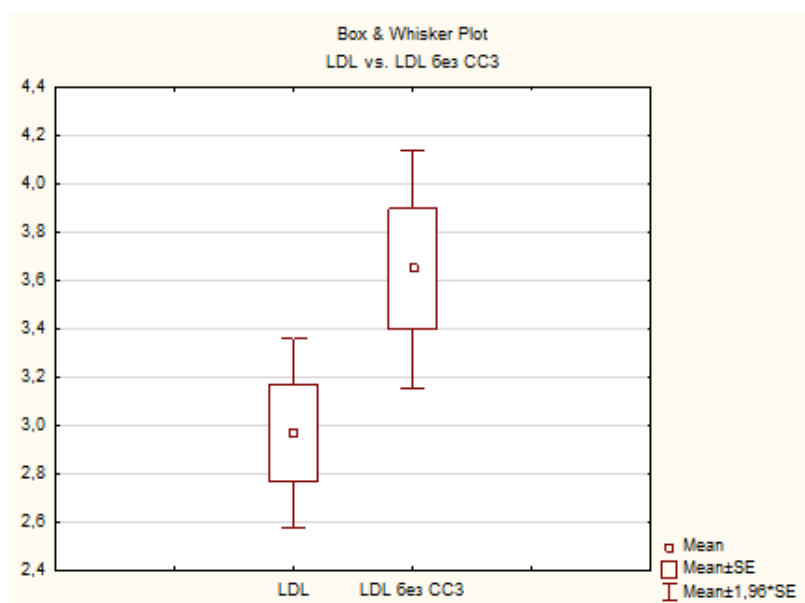
**Има** статистически значима разлика в средните стойности на HDL на пациентите с МетС и NAFLD със (1 +/-0.2 mmol/l) и без (1.1 +/-0.3 mmol/l) ССУ, защото  $p=0,045995$  ( $<0,05$ ).





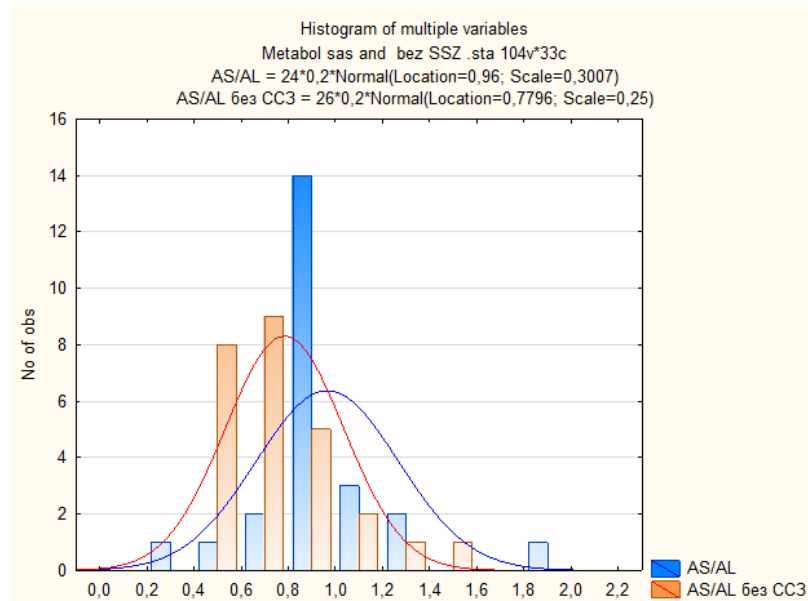
Фиг. 42. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на HDL на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на LDL на пациентите с МетС и NAFLD със (3 +/-1.1 mmol/l) и без (3.6 +/-1.3 mmol/l) ССУ, защото  $p=0,036726$  ( $<0,05$ ).



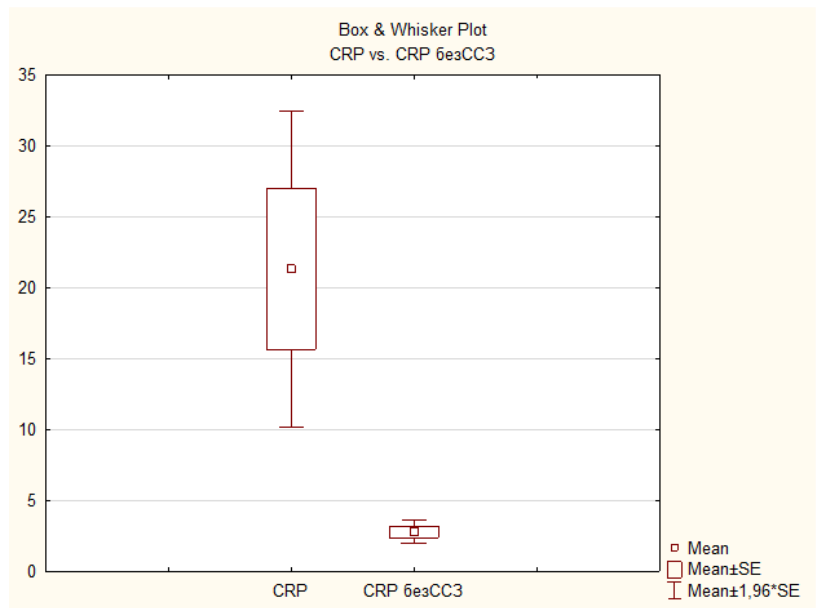
Фиг. 43. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на LDL на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на ASAT/ALAT на пациентите с МетС и NAFLD със (1 +/-0.3) и без (0.8 +/-0.2) ССУ, защото  $p=0,025017 (<0,05)$ .



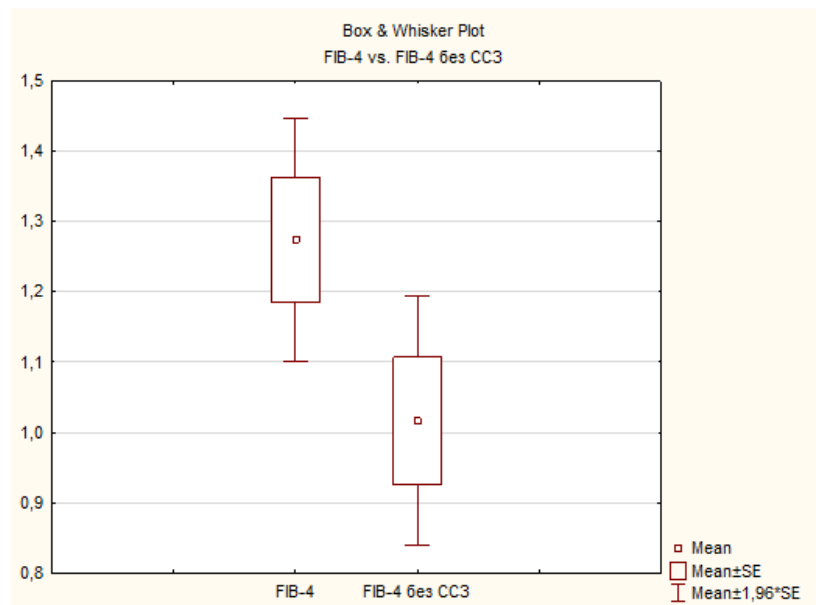
Фиг. 44. Съвместна хистограма на изменението на стойностите на ASAT/ALAT на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на CRP на пациентите с МетС и NAFLD със (21.3 +/-21.3 mg/l) и без (2.8 +/-1.1 mg/l) ССУ, защото  $p=0,034676 (<0,05)$ .



Фиг. 45. Диаграма за сравняване на средните стойности, средните стойности на стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на CRP на пациентите с МетС и NAFLD със и без ССУ.

**Има** статистически значима разлика в средните стойности на FIB-4 на пациентите с МетС и NAFLD със (1.27 +/-0.40) и без (1.02 +/-0.46) ССУ, защото  $p=0,049995 (<0,05)$ .



Фиг. 46. Диаграма за сравняване на средните стойности, стандартната грешка и 95% доверителните интервали на стойностите на FIB-4 на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ.

Лицата с липса на консумация на **алкопол** са по-малко, с умерена са повече, с висока са по-малко при пациентите с MetC и NAFLD без ССУ. Лицата с намалена консумация на въглехидрати и на разнообразна **храна** са по-малко, с повишена на въглехидрати и на животински мазнини са повече, с повишена на разнообразна храна са по-малко при пациентите с MetC и NAFLD без ССУ. Лицата със слаба и с висока **физическа активност** са по-малко, с умерена са повече при пациентите с MetC и NAFLD без ССУ.

## Данни за пациенти с NAFLD

### Дискриптивна статистика за пациенти с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване

Табл. 1. Статистически характеристики на NAFLD на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото на проследяване.

Category	Frequency table: <b>NAFLD без ССЗ начало</b> (NONA-without SSZ.sta)	
	Count	Percent of Valid
Код 0 без NAFLD	37	82,2222
Код 1 със NAFLD	8	17,7778
Общо	45	100,0000

Разпределението на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото на проследяване показва относителен дял от 82% (Count – 37) на пациентите без NAFLD и 18% (Count – 8) на пациентите със NAFLD.

Табл. 2. Статистически характеристики на NAFLD на пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване.

Category	Frequency table: <b>NAFLD без ССЗ след</b> (NONA-without SSZ.sta) K-S d=,48949, p<,01	
	Count	Percent of Valid
Код 0 без NAFLD	36	80,0000
Код 1 със NAFLD	9	20,0000

Общо	45	100,0000
------	----	----------

Разпределението на пациентите с ЧЗ без ССЗ след проследяване показва относителен дял от 80% (Count – 36) на пациентите без NAFLD (код 0) и 20% (Count – 9) на пациентите със NAFLD (код 1).

### **Дискриптивна статистика за пациенти с ЧЗ със ССЗ в началото и след проследяване**

Табл. 3. Статистически характеристики на NAFLD на пациентите с ЧЗ със ССЗ в началото на проследяване.

Category	Frequency table: <b>NAFLD със ССЗ начало</b> (NONA-without SSZ.sta)	
	Count	Percent of Valid
Код 0 без NAFLD	30	71,4286
Код 1 със NAFLD	12	28,5714
Общо	42	100,0000

Разпределението на пациентите с ЧЗ със ССЗ в началото на проследяване показва относителен дял от 71.4% (Count – 30) на пациентите без NAFLD (код 0) и 28.6% (Count – 12) на пациентите със NAFLD (код 1).

Табл. 4. Статистически характеристики на NAFLD на пациентите с ЧЗ със ССЗ след проследяване.

Category	Frequency table: <b>NAFLD със ССЗ след</b> (NONA-without SSZ.sta)	
	Count	Percent of Valid
Код 0 без NAFLD	27	64,2857
Код 1 със NAFLD	15	35,7143
Общо	42	100,0000

Разпределението на пациентите с ЧЗ със ССЗ след проследяване показва относителен дял от 64% (Count – 27) на пациентите без NAFLD (код 0) и 36% (Count – 15) на пациентите със NAFLD (код 1).

### **Данни за пациенти с Чернодробна трансплантация и NAFLD**

### **Дискриптивна статистика за пациенти с ЧТ и NAFLD в началото и след проследяване**

Табл. 5. Статистически характеристики на NAFLD (показание) на пациентите с ЧТ в началото на проследяване.

Category	Frequency table: <b>LT-NAFLD</b> (NONA.sta)	
	Count	Percent of Valid
Код 0 без NAFLD	32	86,4865
Код 1 със NAFLD	5	13,5135
общо	37	100,0000

Разпределението на пациентите с ЧТ в началото на проследяване показва относителен дял от 86.5% (Count – 32) на пациентите без NAFLD (код 0) и 13.5% (Count – 5) на пациентите със NAFLD (показание) (код 1).

Табл. 6. Статистически характеристики на NAFLD (рецидив) на пациентите с ЧТ по повод NAFLD след проследяване.

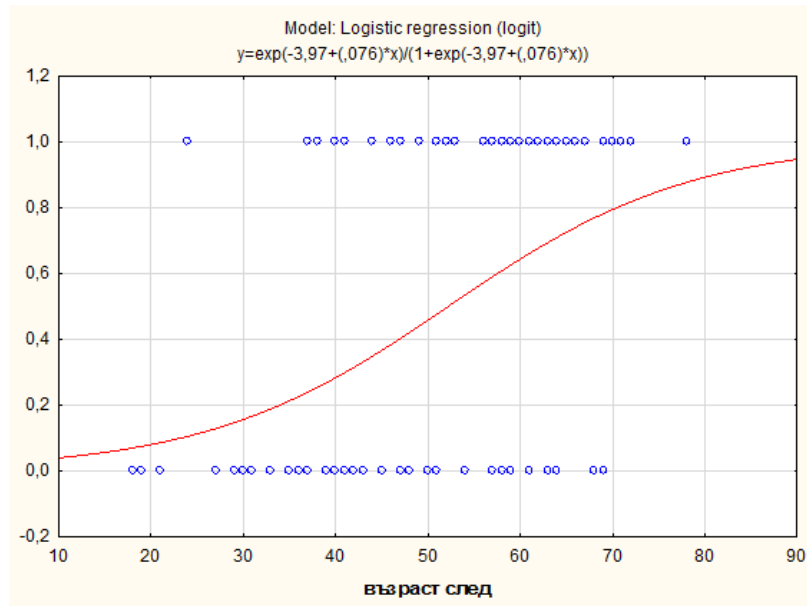
Category	Frequency table: <b>LT-Recidiv</b> (NONA.sta)	
	Count	Percent of Valid
Код 0 със NAFLD	3	60,000
Код 1 без NAFLD	2	40,000
Общо	5	100,000

Разпределението на пациентите с ЧТ по повод NAFLD след проследяване показва относителен дял от 60% (Count – 3) на пациентите без NAFLD (код 0) и 40% (Count – 2) на пациентите със NAFLD (рецидив) (код 1).

**ВСИЧКИ** данни за пациенти с ЧЗ със и без ССЗ след проследяване

**Логистична регресия за откриване кой фактор е прогностичен за развитие на ССЗ с код=1, за неразвитие на ССЗ с код=0**

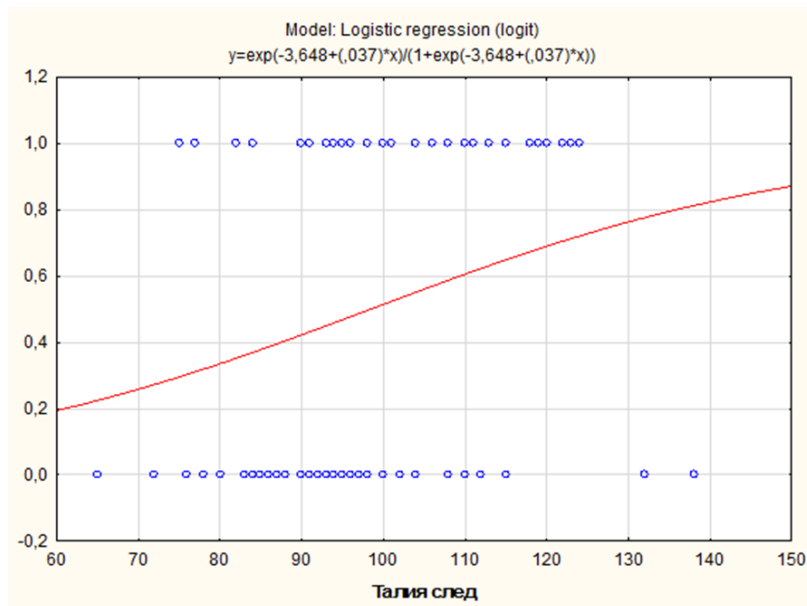
За предиктора „възраст“, полученото  $p$ -ниво= $0,000173 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,076**.



Фиг. 47. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора възраст.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 66,67% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

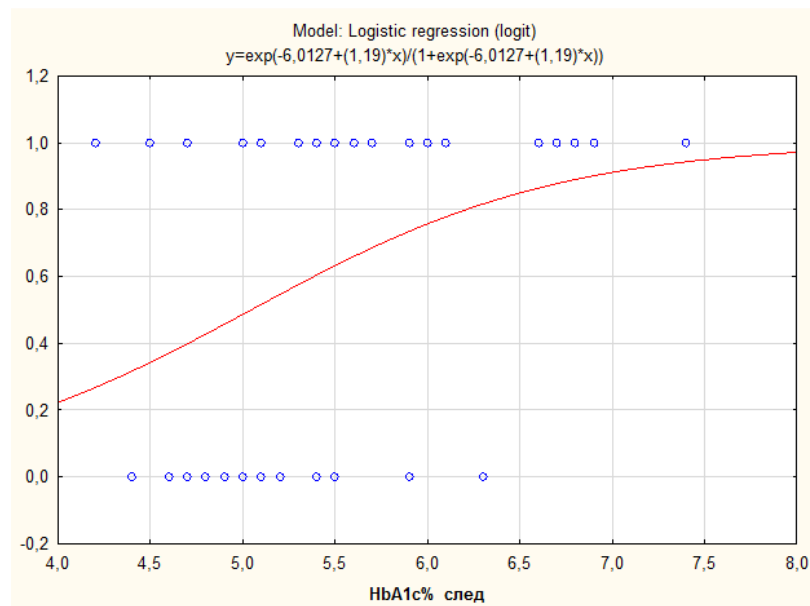
За предиктора „обиколка на талия”, полученото  $p$ -ниво = 0,029024 < 0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,037**.



Фиг. 48. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора обиколка на талия.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 61,63% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „HbA1c”, полученото р-ниво=0,031580<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **1,192**.

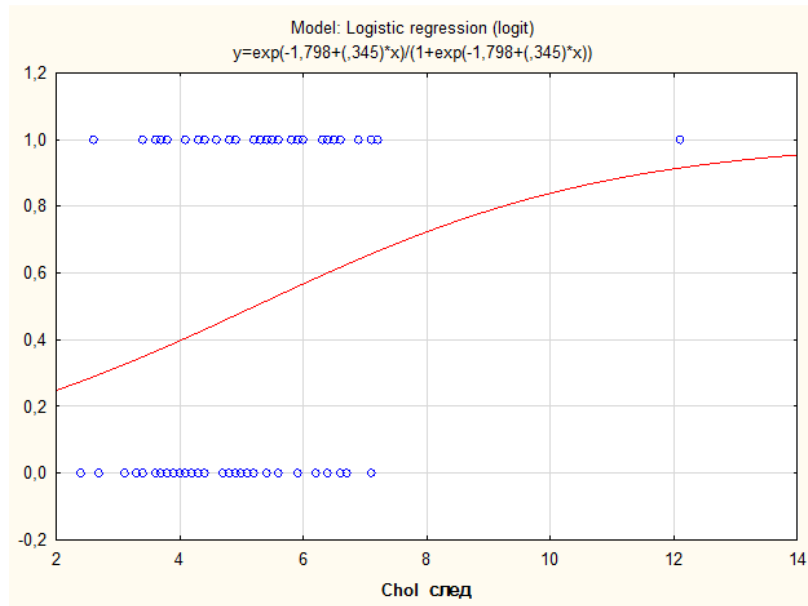


Фиг. 49. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора HbA1c.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 68,09% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „общ холестерол”, полученото р-ниво=0,046505<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,345**.

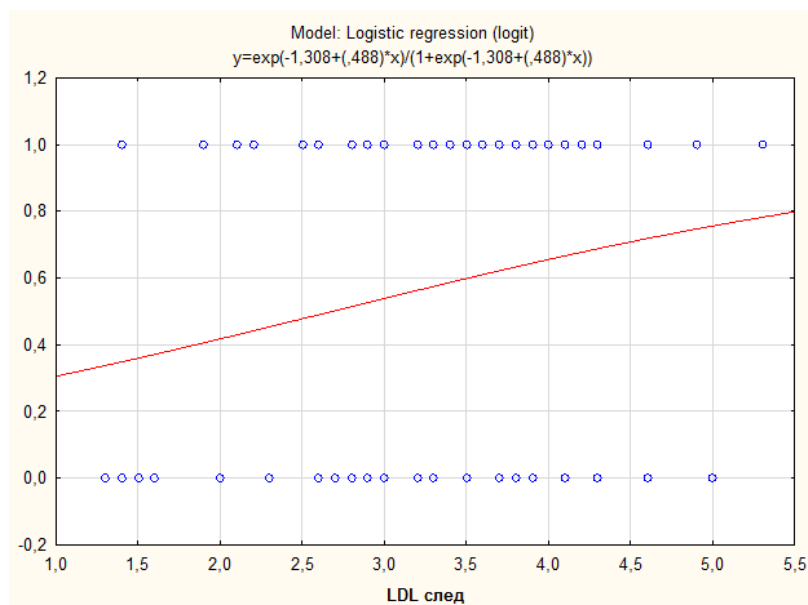




Фиг. 50. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора общ холестерол.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 59,77% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „LDL”, полученото р-ниво=0,046207<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,488**.

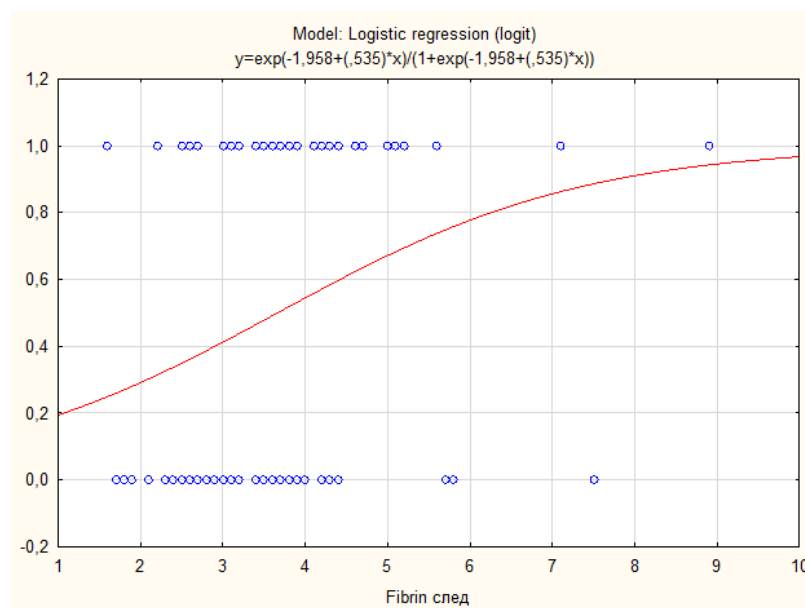


Фиг. 51. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора LDL.

Общият процент на коректно прогнозирани с построенния модел е 57,14% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „ASAT”, полученото р-ниво=0,049826<0.05, което доказва **наличието** на зависимост за **развитие** от този предиктор с коефициент **-0,034**.

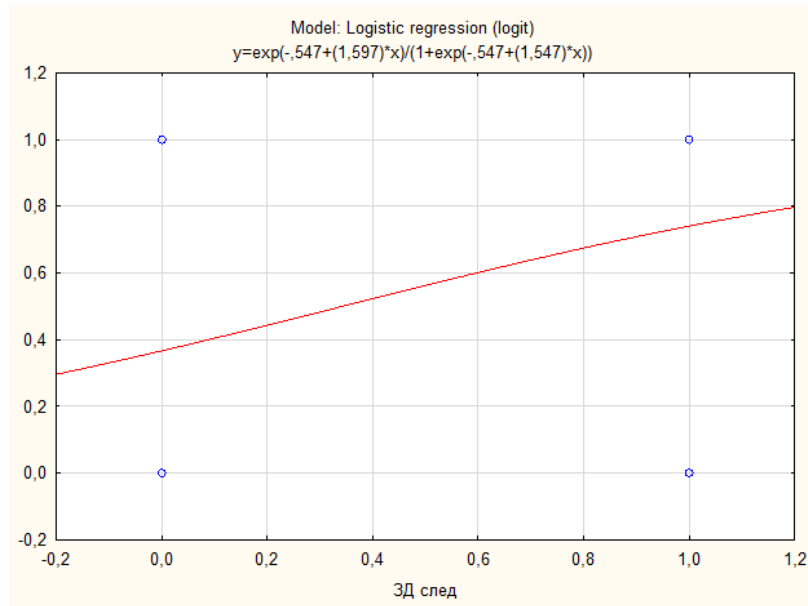
За предиктора „фибриноген”, полученото р-ниво=0,018250<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,535**.



Фиг. 52. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора фибриноген.

Общият процент на коректно прогнозирани с построенния модел е 62,96% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

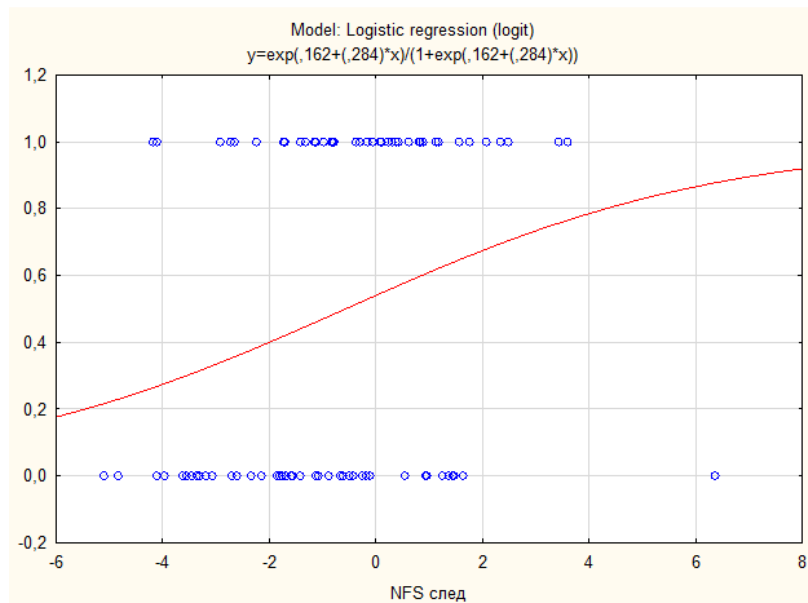
За предиктора „ЗД2”, полученото р-ниво=0,001916<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **1,596**.



Фиг. 53. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора захарен диабет (код 0=без ЗД, код 1=със ЗД).

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 66,67% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

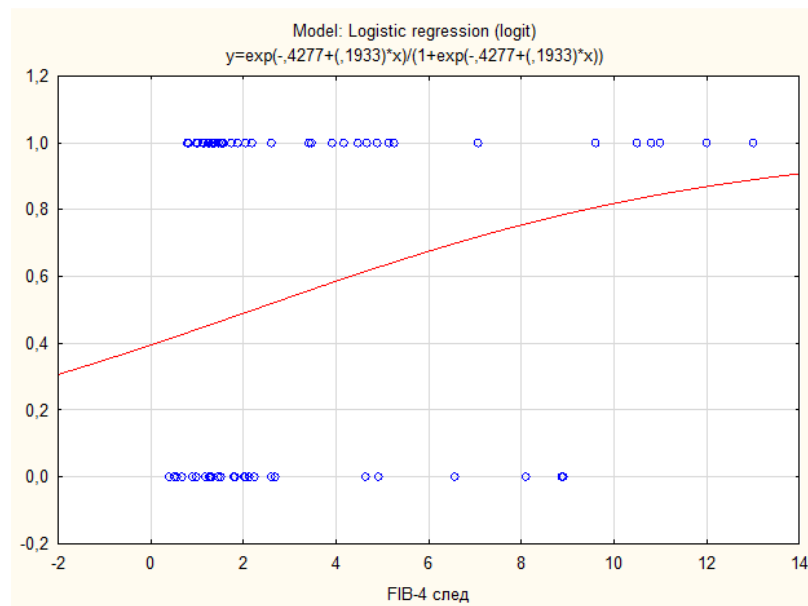
За предиктора „NFS”, полученото р-ниво=0,017794<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,284**.



Фиг. 54. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора NFS.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 63,22% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

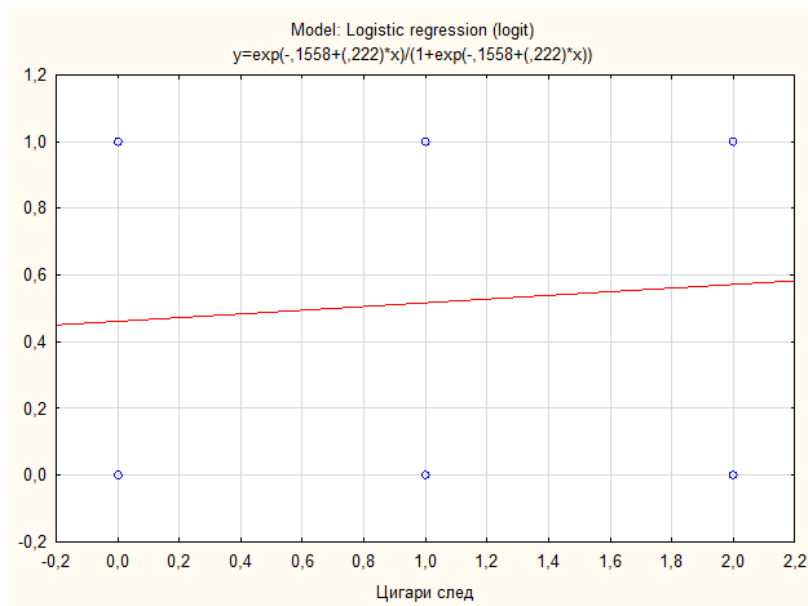
За предиктора „FIB-4“, полученото  $p$ -ниво= $0,019545 < 0,05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **0,193**.



Фиг. 55. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора FIB-4.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 57,33% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „цигари“, полученото  $p$ -ниво= $0,450727 < 0,05$ , което не доказва категорично **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор, но е налице тенденция.



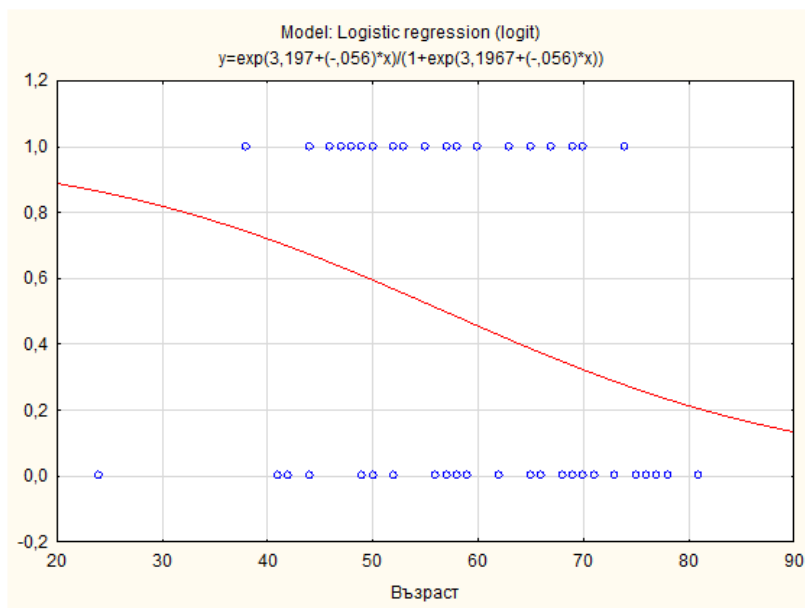
Фиг. 56. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **развитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора цигари.

За предикторите „храна”, „физическа активност”, „алкохол” полученото р-ниво > 0.05, което не доказва категорично **наличието** на зависимост на изхода от тези предиктори.

**ВСИЧКИ** данни за пациенти с метаболитен синдром и NAFLD със и без сърдечно-съдови усложнения

**Логистична регресия за откриване кой фактор е прогностичен за развитие на ССЗ** с код=1, за **неразвитие на ССЗ** с код=0

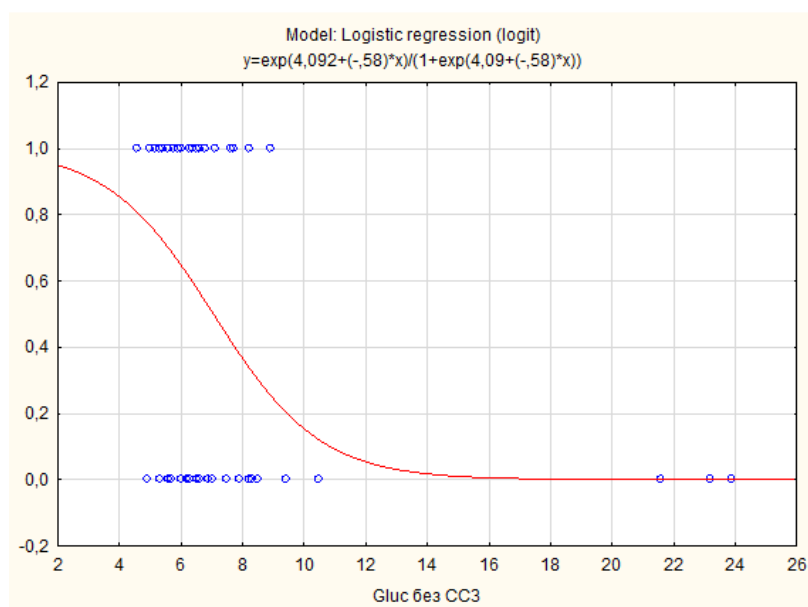
За предиктора „възраст”, полученото р-ниво = 0,025180 < 0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **-0,056**.



Фиг. 57. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора възраст.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 64,52% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

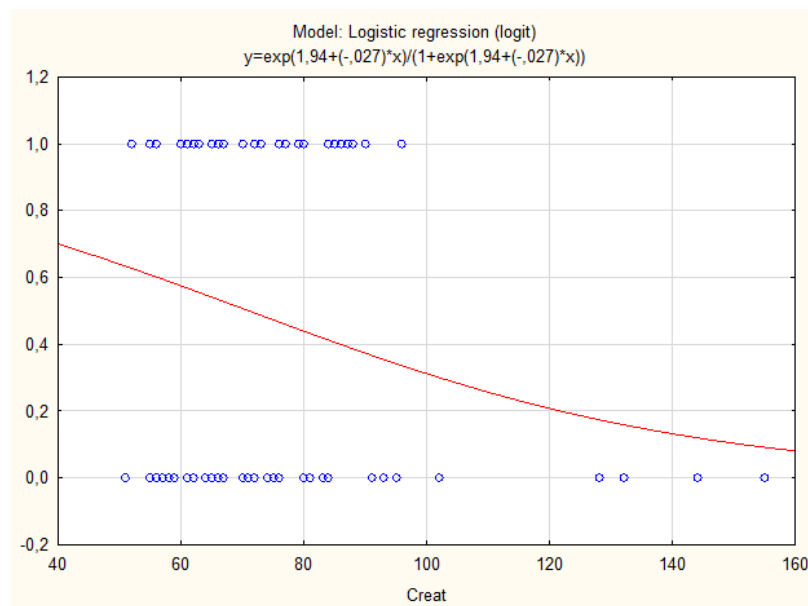
За предиктора „глюкоза”, полученото р-ниво=0,041095<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **-0,464**.



Фиг. 58. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора глюкоза.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 64,15% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „креатинин”, полученото  $p$ -ниво= $0,048904 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент - **0,027**.

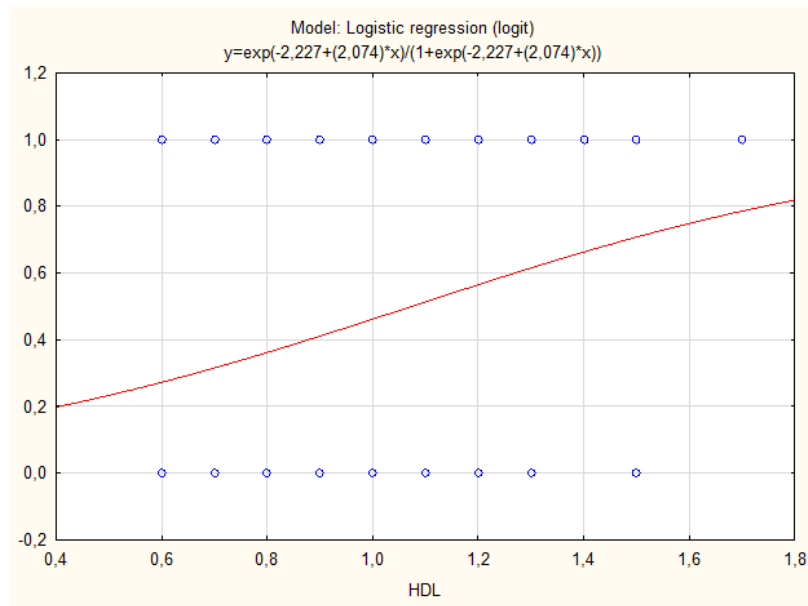


Фиг. 59. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора креатинин.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 56,45% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „общ холестерол”, полученото  $p$ -ниво= $0,0295570 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода неразвитие от този предиктор с коефициент **0,433**.

За предиктора „HDL”, полученото  $p$ -ниво= $0,046606 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **2,074**.



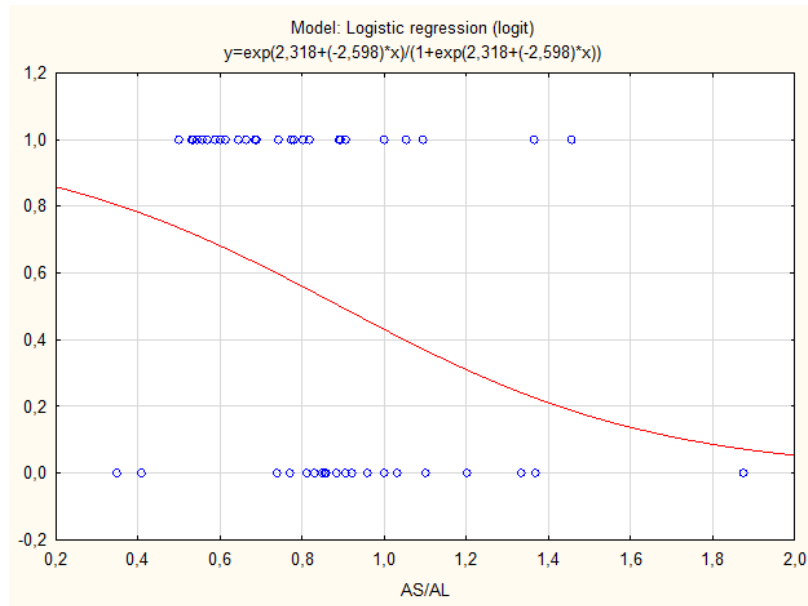
Фиг. 60. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора HDL.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 58,06% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „LDL”, полученото  $p$ -ниво= $0,042170 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода неразвитие от този предиктор с коефициент **0,477**.

За предиктора „ASAT/ALAT”, полученото  $p$ -ниво= $0,036359 < 0.05$ , което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент - **2,599**.

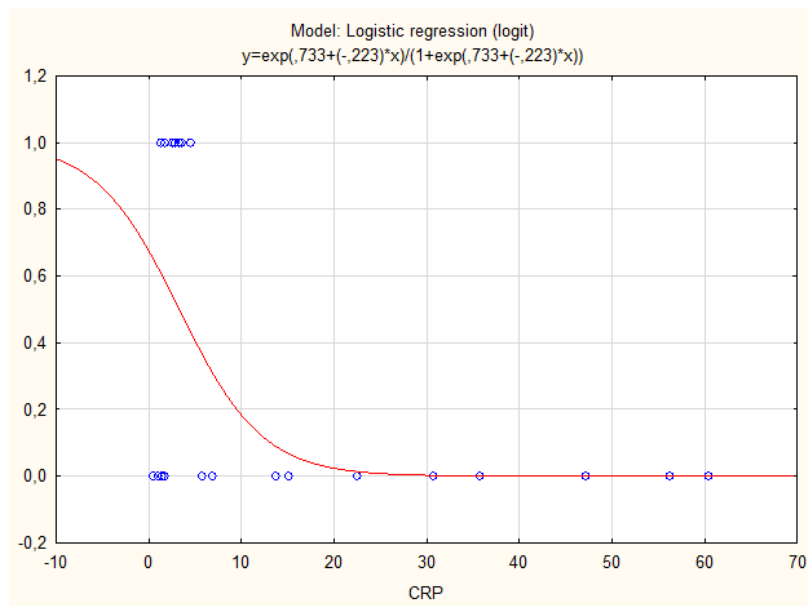




Фиг. 61. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора ASAT/ALAT.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 66,00% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

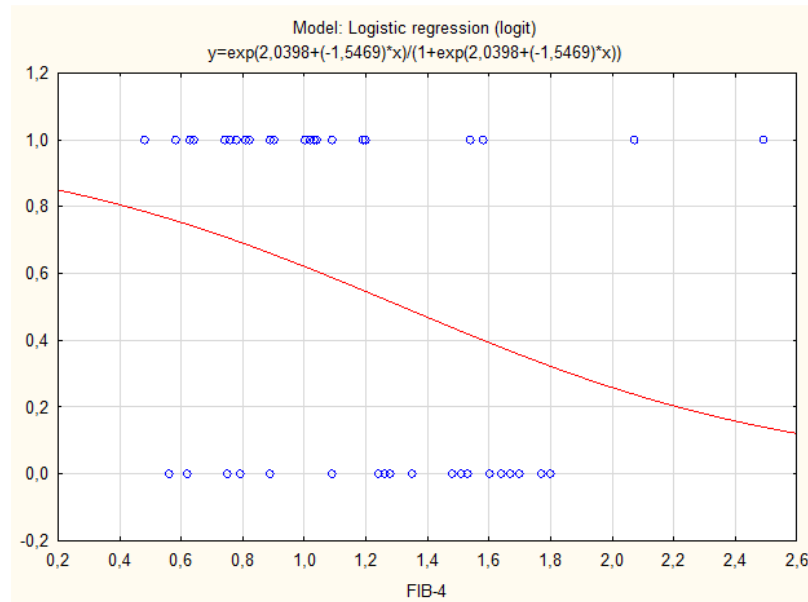
За предиктора „CRP”, полученото р-ниво=0,048204<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **-0,223**.



Фиг. 62. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора CRP.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 71,43% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

За предиктора „FIB-4”, полученото р-ниво=0,040566<0.05, което доказва **наличието** на зависимост на изхода от този предиктор с коефициент **-1,547**.



Фиг. 63. Графика на изменението на стойностите на вероятността за **неразвитие** на ССЗ в зависимост от стойностите на фактора FIB-4.

Общият процент на коректно прогнозирани с построения модел е 71,74% от наблюденията, т.е. достатъчно **надеждно** е прогнозирането.

## ОБСЪЖДАНЕ

Има нарастващи доказателства за връзката между NAFLD и ССЗ. Причинно-следствената връзка между NAFLD/NASH и ССЗ не е дефинитивно доказана. Двете групи заболявания имат общи кардио-метаболитни рискови фактори. Специфичният принос на NAFLD за повишен сърдечно-съдов риск е трудно да се разграничи от главните рискови фактори. Черният дроб отчасти се включва в патофизиологията на МетС и последващото развитие на ССЗ и усложнения, докато NAFLD, от своя страна, е манифестация на органно увреждане вследствие на МетС. Лечението на NAFLD трябва да бъде съобразено с контрол на кардио-метаболитните рискови фактори.

### ПРОСЛЕДЯВАНИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ БЕЗ ССЗ

Разпределението по пол на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване показва относителен дял от 67% за мъжки пол и 33% за женски пол. Има статистически значима разлика в средните стойности на възрастта на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване и тя е по-висока след проследяване за периода 2009-2019 г.

При пациенти с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване не се отчита статистически значима разлика в средните стойности на: BMI, обиколка на талията, глюкоза, HbA1c, креатинин и пикочна киселина, триглицериди, HDL, LDL, ASAT/ALAT, GGT, СК, СК-МВ, TIBC, CRP, инсулин, HOMA-IR, NFS.

Има статистически значима разлика в средните стойности на **общ холестерол** на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване и той е **по-висок** след проследяване. Този факт, освен с възстановена синтетична функция на черния дроб в хода на приложеното лечение, се обяснява и с имunosупресивната терапия при трансплантираните болни, основаваща се на калциневринов инхибитор, като с най-изразен ефект върху дислипидемията е циклоспорин.

Има статистически значима разлика в средните стойности на **албумин** на пациентите с ЧЗ без ССЗ в началото и след проследяване и той е **по-висок** след проследяване, в резултат на подобрена чернодробна функция. Наблюдава се статистически значима разлика в средните стойности на **LDH** и тя е **по-висока** след проследяване, към което имат отношение различните фракции на този ензим. Отчита се статистически значима разлика в средните стойности на **ASAT** и **ALAT** и те са **по-ниски** след проследяване, като ефект от лечението. Намира се статистически значима разлика в средните стойности на **желязо** и то е **по-ниско** след проследяване, най-често в резултат на кръвозагуба, но това от своя страна би могло да оказва благоприятен ефект върху редокс системите.

Наблюдава се статистически значима разлика в средните стойности на **фибриноген** и той е **по-висок** след проследяване. Този протеин е с разностранни функции. Фибриногенът е фактор I в системата на кръвосъсирване (субстрат на тромбина и плазмина), но същевременно е и острофазов белтък, който се произвежда основно в черния дроб.

Налице е статистически значима разлика в средните стойности на **FIB-4**, който се основава на възраст, ASAT, ALAT и тромбоцитен брой, и той е **по-нисък** след проследяване.

Няма статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на **GFR** в началото и след проследяване, но има тенденция за **увеличаване**.

**Метаболитен синдром** сред пациентите с ЧЗ без ССЗ е **по-чест** след проследяване. Освен с подобреното хранене, този факт може да се свърже и с посттрансплантационната имunosупресивна терапия.

Пациентите с липсваща консумация на **алкохол** са **повече**, с умерена са без промяна, със значителна са **по-малко** след проследяване. Пациентите без употреба на **цигари** са **повече**, с умерена и със значителна са **по-малко** след проследяване. Пациентите с намален прием на въглехидрати са **повече**, а с умерена консумация на обща храна са **по-малко** след проследяване. По отношение на физическата активност не се наблюдава промяна.

## ПРОСЛЕДЯВАНИ ПАЦИЕНТИ С ЧЕРНОДРОБНО ЗАБОЛЯВАНЕ И ССЗ

Разпределението по пол на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване показва относителен дял от 71% за мъжки пол и 29% за женски пол. Има статистически значима разлика в средните стойности на възрастта на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване и тя е по-висока след проследяване за съответния период от време.

При пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване няма статистически значима разлика в средните стойности на: BMI, обиколка на талията, глюкоза, креатинин, триглицериди, HDL, LDL, албумина, ASAT/ALAT, GGT, СК, СК-МВ, желязо, TIBC, инсулина, HOMA-IR, NFS след проследяване.

Има статистически значима разлика в средните стойности на **НbA1c** и **пикочна киселина** на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване и те са **по-ниски** след проследяване в резултат диетични ограничения и медикаментозно лечение.

Намира се статистически значима разлика в средните стойности на **общ холестерол** и той е **по-висок** след проследяване поради повишен хранителен прием, подобрена синтетична функция на черния дроб и странични ефекти на медикаменти.

Наблюдава се статистически значима разлика в средните стойности на **ASAT** и **АЛАТ** и те са **по-ниски** след проследяване в резултат на приложеното лечение.

Налице е статистически значима разлика в средните стойности на **CRP** и **фибриноген** на пациентите с ЧЗ и ССЗ и те са **по-високи** след проследяване, което се свързва с повишена възпалителна активност при тези пациенти.

Отчита се статистически значима разлика в средните стойности на **FIB-4** и той е **по-нисък** след проследяване.

Няма статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на **GFR** в началото и след проследяване, но има тенденция за **намаляване**.

Пациентите с липсваща и с умерена консумация на алкохол са **повече**, а със значителна са **по-малко** след проследяване. Употребата на цигари не търпи промяна. Пациентите с намален прием на въглехидрати са **повече**, а с умерена консумация на обща храна са **по-малко**. Пациентите със слаба физическа активност са **по-малко**, а с умерена са **повече**.

### **Наблюдавани пациенти с чернодробно заболяване без и със ССЗ след проследяване**

Има разлика в разпределението по пол на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ и относителният дял на **мъжкия** пол е **по-голям** при ССЗ. Има статистически значима разлика в средните стойности на **възрастта** след проследяване и тя е **по-голяма** при ССЗ.

При пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване не се открива статистически значима разлика в средните стойности на: BMI, глюкоза, триглицеридите, HDL, креатинин, пикочна киселина, албумин, ALAT, ASAT/ALAT, GGT, СК-МВ, LDH, желязо, TIBC, CRP, инсулин, HOMA-IR, NFS.

NFS се базира на показателите възраст, BMI, глюкоза, ASAT, ALAT, тромбоцитен брой, албумин. По литературни данни с прилагането на ниския cutoff праг (-1.455) напреднала фиброза може да бъде изключена с висока точност (отрицателна прогнозна стойност от 93%); с прилагането на високия cutoff праг (0.676) напреднала фиброза може да бъде диагностицирана с висока точност (положителна прогнозна стойност от 90%).

Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **обиколка на талия, HbA1c, общ холестерол и LDL** на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване и те са **по-високи** при ССЗ, като всички те представляват компоненти на Метаболитния синдром.

Намира се статистически значима разлика в средните стойности на **ASAT** и **СК** и те са **по-ниски** при ССЗ, което би могло да се свърже донякъде със сакропеничен елемент при тези пациенти, повишаващ от своя страна сърдечно-съдовия риск.

Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **фибриноген** и той е **по-висок** при ССЗ, което е в потвърждение на тезата за ключовата роля на възпалението в генезата на тези заболявания.

Отчита се статистически значима разлика в средните стойности на **FIB-4** на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ и той е **по-висок** при ССЗ. Това е неинвазивен индекс за чернодробна фиброза. AUROC на индекса е 0.765 за диференциация между стадий 0–3 и 4–6 по Ishak. Cutoff <1.45 в набора за валидиране е с отрицателна прогнозна стойност за изключване на напреднала фиброза (стадий 4–6) от 90% и със сензитивност 70%. Cutoff of >3.25 е с положителна прогнозна стойност от 65% и специфичност 97%. По литературни данни при използване на тези прагове, 87% от пациентите с FIB-4 стойности извън интервала 1.45–3.25 са правилно класифицирани.

По отношение на консумацията на алкохол и цигари относителният дял на пациентите с липсваща консумация на алкохол е **по-нисък**, а с умерена употреба на цигари **по-висок** при ССЗ. В областта на физическата активност относителният дял със слаба и с висока активност е **по-нисък** при ССЗ.

### **Пациенти с MetC и NAFLD със и без сърдечно-съдови усложнения**

Има разлика в разпределението по пол на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ и относителният дял на **мъжкия** пол е **по-голям** при сърдечно-съдови усложнения (ССУ). Налице е статистически значима разлика в средните стойности на **възрастта** и тя е **по-голяма** при пациентите със ССУ.

При пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ не се намира статистически значима разлика в средните стойности на: BMI, обиколка на талия, HbA1c, пикочна киселина, триглицериди, ASAT, ALAT, СК, СК-МВ, тропонин I и желязо.

Не се открива статистически значима разлика в средните стойности на албумин – неострофазов протеин с положителен ефект върху миокардния контрактилитет, GGT – по литературни данни показател за повишен сърдечно-съдов риск.

Налице е статистически значима разлика в средните стойности на **глюкоза** и **креатинин** на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ и те са **повисоки** при ССУ, което е в съответствие с ролята на коморбидитета от ЗД2 и ХБЗ като рискови фактори за ССЗ. Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **общ холестерол** и **LDL** и те са **по-ниски** при пациентите със ССУ във връзка с провежданата интензивна липидопонижаваща терапия. Остава статистически значима разлика в средните стойности на **HDL** и той е **по-нисък** при ССУ, като рискова компонента от липидния профил на тези пациенти.

Има статистически значима разлика в средните стойности на **ASAT/ALAT** на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ и то е **по-високо** при ССУ. Съотношението на серумната активност на AST и ALT е описано от Fernando De Ritis през 1957 г. При хронични чернодробни заболявания, като хроничен вирусен хепатит и хроничен алкохолизъм, както и NAFLD, повишено съотношение AST/ALT е предиктивно за дългосрочни усложнения, включително фиброза и цироза.

Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **CRP** и той е **по-висок** при ССУ.

Отчита се статистически значима разлика в средните стойности на **FIB-4** и той е **по-висок** при ССУ.

Относно консумацията на алкохол установеният относителен дял на пациентите с липсваща и със значителна консумация е **по-висок**, а с умерена е **по-нисък** при ССУ, което говори за може би известен протективен ефект на малки количества алкохол върху ССЗ, отговарящо на дискутираното в литературата. Отчетената употреба на цигари е **по-висока** при пациентите със ССУ. Има разлика в консумираната храна при пациентите с MetC и NAFLD със и



без ССУ и относителният дял на пациенти с намален прием на въглехидрати във връзка със ЗД2, с умерена консумация и с повишена консумация на обща храна е **по-висок**, а със значителна консумация на въглехидрати и със значителна консумация на животински мазнини е **по-нисък** при ССУ. Отчита се разлика във физическата активност на пациентите с MetC и NAFLD и относителният дял със слаба и с висока активност е **по-висок** при ССУ, което подчертава превантивната роля на умерената физическа активност и избягването на стресови ситуации.

### Пациенти с NAFLD

По литературни данни NAFLD е на път да изпревари останалите чернодробни заболявания по заболеваемост, смъртност и като показание за чернодробна трансплантация. При нашите пациенти с чернодробни заболявания установеното превалиране на NAFLD е **25%**, което съвпада с глобалното разпространение на това заболяване (Z.M. Younossi et al., 2016). Има разлика в разпределението на NAFLD сред пациентите с ЧЗ със и без ССЗ в началото и след проследяване и относителният дял на NAFLD е **по-висок** при пациентите със ССЗ.

### Пациенти с Чернодробна трансплантация и NAFLD

Отчита се честота на рецидив на NAFLD сред пациентите с ЧТ от **40%**, сравнима с докладваната в световната литература от 45%.

### Логистична регресия за откриване на прогностичен фактор за развитие на ССЗ при пациенти с ЧЗ със и без ССЗ след проследяване

- За предикторите „възраст“, „обиколка на талия“, „HbA1c“, „общ холестерол“, „LDL“, „захарен диабет“ за пациенти с чернодробно заболяване се потвърждава наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.
- За предиктора „ASAT“ се доказва наличието на **отрицателна** зависимост за развитие на ССЗ.

- За предикторите „фибриноген”, „NFS” и „FIB-4” се доказва наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.

За предикторите „алкохол” и „тютюнопушене” се установява наличието на положителна тенденция за развитие на ССЗ. За предиктора „храна” не се доказва категорично наличието на отрицателна зависимост за развитие на ССЗ. За предиктора „физическа активност” не се доказва наличието на зависимост за развитие на ССЗ.

### Логистична регресия за откриване на прогностичен фактор за развитие на ССЗ при пациенти с **МетС** и **NAFLD** със и без сърдечно-съдови усложнения

- За предикторите „възраст”, „глюкоза” и „креатинин” за пациенти с метаболитен синдром и NAFLD се потвърждава наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.
- За предиктора „HDL” се потвърждава наличието на **отрицателна** зависимост за развитие на ССЗ.
- За предиктора „CRP” се потвърждава наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.
- За предикторите „ASAT/ALAT” и „FIB-4” се доказва наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.

За предикторите „общ холестерол”, „LDL” се установява наличието на отрицателна зависимост за развитие на ССЗ.

### ДИАГНОСТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

Световните гайдлайни по чернодробни заболявания в клиничната практика препоръчват:

- Настояща или скорошна консумация на алкохол > 21 стандартни питиета средно на седмица при мъже и > 14 стандартни питиета средно на седмица при жени като праг за консумация на значителни количества алкохол при оценяването на пациенти със съмнение за NAFLD.

- Пациенти с неподозирана чернодробна стеатоза, открита с образна методика, които имат симптоми или признаци за чернодробно заболяване или имат абнормни чернодробни изследвания, се оценят както тези, с подозирана NAFLD.
- Пациенти с инцидентно открита чернодробна стеатоза с образна методика, които нямат никакви чернодробни симптоми и имат нормални чернодробни изследвания, се оценяват за метаболитни рискови фактори, като затлъстяване, намален глюкозен толеранс, дислипидемия, и за алтернативни причини за чернодробна стеатоза, като значителна консумация на алкохол или прием на медикаменти.
- Рутинен скрининг за NAFLD във високорискови групи, посещаващи кабинети за първични грижи, диабетни или метаболитни клиники, не се препоръчва, поради несигурността на диагностичните тестове и лечебните опции, както и липсата на данни, свързани с дългосрочните ползи и икономическата ефективност на скрининга.
- Пациентите със ЗД2 са суспектни за NAFLD и NASH. В помощ на клиничното решение може да се използват NFS или FIB-4, или VCTE за идентифициране на пациентите с нисък или с висок риск за напреднала фиброза (bridging фиброза или цироза).
- При оценяването на пациент със съмнение NAFLD е важно да се изключи и друга етиология за стеатоза и съпътстващо хронично чернодробно заболяване.
- При първоначалната оценка на пациенти с подозирана NAFLD трябва внимателно да се потърси наличието на чести съпътстващи заболявания като затлъстяване, дислипидемия, IR или диабет, хипотиреоидизъм, поликистоза на яйчниците и обструктивна сънна апнея.
- При пациенти с NAFLD Метаболитният синдром прогнозира наличие на NASH, което може да наложи чернодробна биопсия.
- Скоровите системи NFS или FIB-4 са полезни инструменти за идентифициране на пациенти с NAFLD и висока вероятност за bridging фиброза (стадий 3) или цироза (стадий 4).

- VCTE и MRE са полезни инструменти за идентифициране на напреднала фиброза при пациенти с NAFLD.
- Чернодробна биопсия се обсъжда при пациентите с NAFLD, които са с повишен риск за NASH или напреднала фиброза.
- Наличието на MetC, NFS или FIB-4 или намалена чернодробна еластичност, измерена чрез VCTE или MRE, могат да бъдат използвани като идентифициращи пациентите, които са изложени на риск за NASH и/или напреднала фиброза.
- Чернодробна биопсия се обсъжда при пациенти с подозирана NAFLD, при които конкурентна етиология за стеатоза и наличието и/или тежестта на съпътстващо хронично чернодробно заболяване не може да се оцени.
- Когато стеатоза и стеатохепатит се открият при пациенти с други видове хронично чернодробно заболяване, е важно те да се обследват за метаболитни рискови фактори и алтернативна етиология на чернодробната стеатоза.

Европейските насоки за профилактика на сърдечно-съдови заболявания в клиничната практика препоръчват:

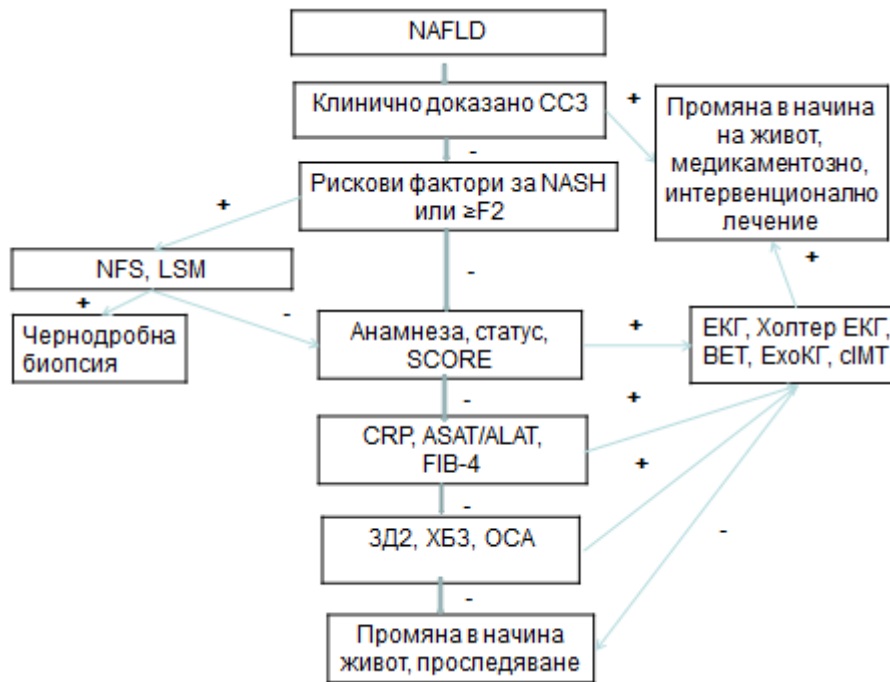
- Системна оценка при лица с повишен риск от ССЗ, т.е. със семейна анамнеза за преждевременни ССЗ, фамилна хиперлипидемия, с главни рискови фактори, а именно възраст, пол, тютюнопушене, високо АН, ЗД2 и повишени нива на липиди, или съпътстващи заболявания, увеличаващи риска от ССЗ.
- Повторна оценка на всеки 5 години и по-често на лица с рискове, близки до праговете за лечение.
- Системна оценка на риска може да се приложи при мъже > 40 годишна възраст и при жени > 50 години или след менопауза, без известни рискови фактори за ССЗ.

Потенциални модификатори на риска за ССЗ:

- Социално-икономически статус.
- BMI и централното затлъстяване.

- СТ коронарен калциев score.
- Атеросклеротични плаки при СТ на каротидни артерии.
- ABI = глезенно–брахиален индекс на АН.

С оглед на получените от нас данни за NAFLD като независим рисков фактор, предлагаме алгоритъм за оценка на риска за ССЗ при пациенти с NAFLD:



- - Нисък риск (липсваща/лека фиброза) – FIB-4 < 1.3, NFS < -1.455 или LSM < 8 kPa;
- + Среден/висок риск (значима фиброза или цироза) – FIB-4 ≥ 1.3, NFS ≥ -1.455 или LSM ≥ 8 kPa.

SWE – Shear wave elastography за LSM - Liver stiffness measure.

Скринингът е по-належащ и икономически по-ефективен при пациенти с NASH или клинично значима фиброза, но не трябва да се ограничава само до тези пациенти. Отрицателни оценки не отменят адекватни последващи действия и интервенции в начина на живот. Повторни оценки се предлагат на интервали от 2 – 3 години или във връзка със симптоматично ССЗ.

## ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ

Съчетаването на знанията и уменията в различните области на медицината за прилагане на мултимодални интервенции оптимизира превантивното и терапевтично поведение. Интердисциплинарните диагностични и терапевтични алгоритми са особено препоръчителни за лица с комбинирани рискови фактори.

Съгласно световните препоръки (AASLD, EASL–EASD–EASO, ESC) в клиничната практика и нашия опит, при пациентите с NAFLD препоръчваме:

- Когнитивни поведенчески методи в подкрепа на здравословен начин на живот. Повлияването на психосоциални рискови фактори противодейства на стреса, депресията и тревожността, улеснява промяната в поведението и подобрява качеството на живот и прогнозата на пациентите.
- Редовна физическа активност. Препоръчват се  $\geq 150$  минути седмично аеробни физически упражнения с умерена интензивност или  $\geq 75$  минути седмично с висока интензивност или еквивалентна комбинация от тях. Умерена до висока физическа активност самостоятелно може да предотврати или намали стеатозата. Интензивна модификация в начина на живот подобрява аминотрансеразите и чернодробната хистология при деца с NAFLD и е на първа линия за лечение.
- Редукция на тегло с хипокалорийна диета, самостоятелно или в комбинация с повишена физическа активност. С комбинация на хипокалорийна диета (дневна редукция с 500-1000 kcal) и умерена физическа активност се цели загуба на тегло от 500-1000 g/седмица и поддържане на  $20.0 < \text{BMI} < 25.0 \text{ kg/m}^2$ . Доказано е, че редукция на тегло с  $> 3\%$  води до подобряване на стеатозата, с  $> 7\%$  до подобряване на по-голямата част от хистологичните характеристики на NASH, а с  $> 10\%$  на фиброзата. Установено е, че постигане и поддържане на здравословно тегло има благоприятен ефект върху метаболитните рискови фактори (АН, серумни липиди, глюкозен толеранс).
- Нисък прием на мазнини и умерен прием на въглехидрати. Уместно е наситените мастни киселини да са  $< 10\%$  от общия хранителен прием и да

се заместват с полиненаситени мастни киселини, както и максимално да се избягват транс-ненаситени мастни киселини. Препоръчват се < 5 g сол на ден; 30–45 g фибри на ден, за предпочитане от пълнозърнени продукти;  $\geq 200$  g плодове на ден;  $\geq 200$  g зеленчуци на ден; мазна риба 1-2 пъти седмично; 30 g неосолени ядки на ден; 2-3 чаши на ден еспресо или филтърно кафе; избягване консумацията на подсладени безалкохолни и нискоалкохолни напитки.

- Ограничаване консумацията на алкохол до 2 питиета на ден (20 g/ден алкохол) за мъже и 1 питие на ден (10 g/ден алкохол) за жени и спиране на тютюнопушенето.
- Фармакотерапия за редукция на тегло при BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> без коморбидитет и при BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> със коморбидитет. Бариатрична хирургия се счита като показана при индивиди с BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> без коморбидитет и при BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> с коморбидитет, като се обсъжда и при компенсирана криптогенна цироза.
- Мултифакторен подход при пациенти с ЗД2. За по-голямата част от пациентите се препоръчва таргетен HbA1c < 7.0%. Оптимален HbA1c  $\leq 6.5\%$  се цели при новодиагностициран ЗД2 при пациенти без ССЗ.
- Метформин се препоръчва като терапия на първа линия, ако е поносим и не е противопоказан и след оценка на бъбречната функция. Има данни, че може да намали стеатозата, серумните трансминази и чернодробната TNF- $\alpha$  експресия, едновременно с подобряване на инсулиновата чувствителност и свързаните метаболитни нарушения.
- Пиоглитазон подобрява чернодробната хистология при пациенти със и без ЗД2 с хистологично доказан NASH и може да се използва за лечение на тези пациенти. Преразпределение на мазнини от ектопични тъкани (черен дроб, мускули) в мастната тъкан е вероятно основната детерминанта на инсулино-сенсibiliзиращото действие на тиазолидиндионите.
- GLP-1 агонисти се обсъждат при пациенти със ЗД2. В предварителни проучвания инкретиновите миметици показват благоприятни резултати върху чернодробните ензими.
- При пациенти със ЗД2 и ССЗ, употребата на SGLT2 (sodium-glucose transport protein 2) инхибитори се обсъжда в началото на заболяването с перспектива за намаляване на сърдечно-съдовата и обща смъртност.

Смята се, че тези медикаменти увеличават окислението на триглицериди и намаляват липогенезата и стеатозата на черния дроб.

- Хроничното инсулиново лечение подобрява IR на мастната тъкан и намалява потока на неестерифицирани мастни киселини към черния дроб.
- Витамин Е (алфа-токоферол) е евтин и добре поносим агент с антиоксидантни свойства. Има данни, че витамин Е в доза 800 IU/ден подобрява чернодробната хистология при възрастни и деца без захарен диабет, с хистологично доказан NASH. Предполага се, че витамин С подобрява възстановяването на окисления витамин Е и следователно съчетаването на двата витамина може да подобри цялостния антиоксидантен потенциал.
- Урзодеоксихолева киселина (UDCA) е естествено срещаща се жлъчна киселина с различни хепатопротективни ефекти. Има данни за положителен ефект върху стойностите на ALT, GGT и FibroTest, както и върху нивата на глюкоза, HbA1c, инсулин и HOMA.
- Обетихолева киселина е синтетичен фарнезоид X рецепторен агонист. Има предварителни данни за положителен ефект върху IR и хистологичните характеристики на NASH и фиброзата.
- Омега-3 мастни киселини за лечение на хипертриглицеридемия при пациенти с NAFLD. Смята се, че повлияват благоприятно метаболизма на чернодробните липиди и имат противовъзпалителен ефект.
- Статините намаляват LDL-C и заболяемостта и смъртността от ССЗ, както и необходимостта от коронарни интервенции. При пациенти с много висок риск от ССЗ се препоръчва прицелен LDL-C < 1,8 mmol/L или намаление с  $\geq 50\%$  при изходно ниво 1.8-3.5 mmol/L; при пациенти с висок риск се препоръчва прицелен LDL-C < 2.6 mmol/L или намаление с  $\geq 50\%$  при изходно ниво 2.6–5.1 mmol/L; при останалите пациенти се препоръчва прицелен LDL-C < 3.0 mmol/L. Има данни за положителен ефект на статините върху чернодробната канцерогенеза, фиброгенеза, ендотелна дисфункция и ангиогенеза. Пациентите с NAFLD или NASH не са с по-висок риск за сериозно увреждане на черния дроб от статини. Комбинирано лечение с езетимиб (селективен инхибитор на абсорбцията на холестерол) също е от полза.



- Решението за започване на антихипертензивно лечение зависи от нивото на АН и общия сърдечно-съдов риск. Повишено АН е основен рисков фактор за КАД, СН, мозъчно-съдови заболявания, периферна артериална болест, ХБЗ и ПМ. АН < 140/90 mmHg се препоръчва при всички пациенти с хипертония на възраст < 60 години. Сартаните или ангиотензин рецепторните блокери (ARB) са предпочитани кандидати при NAFLD и NASH, поради данни за подобряване на стеатозата, полезни ефекти върху глюкозия и липидния метаболизъм в резултат на частична PPAR $\gamma$  активност, потискане на стелатните клетки и атенюиране прогресията на фиброзата.
- Пентоксифилин е метилксантиново съединение, известно, че инхибира производството на TNF- $\alpha$ . Смята се, че повлиява благоприятно инсулиновата резистентност, свързана със затлъстяване, както и стеатозата и прогресията до NASH.
- Антитромбоцитна терапия се препоръчва при пациенти със сърдечно-съдови усложнения. Има данни, че употребата на аспирин е свързана с по-ниска степен на фиброза на черния дроб.
- Пациентите с NASH цироза имат висока честота на ССЗ. Особено внимание следва да се обърне на оптималния контрол на рисковите фактори за ССЗ при подготовката на пациенти за чернодробна трансплантация. Прилага се индивидуален подход за намаляване на телесното тегло при затлъстяване и подобряване на саркопенията.

След ЧТ се извършва стриктно проследяване на рискови фактори за ССЗ. Осъществя се подробно консултиране относно здравословен начин на живот. Провеждат се инструкции за терапевтични схеми, потенциални взаимодействия и токсичност на медикаменти. Извършва се лекарствено мониториране и при възможност минимизиране на имunosупресивната терапия, поради отрицателен ефект на кортикостероидите и калциневриновите инхибитори върху липидния профил (по-изявен за циклоспорин) и гликемията (по-изявен за такролимус). При пациентите с дислипидемия и висок сърдечно-съдов риск се провежда лечение със статини и аспирин.

С оглед на получените от нас данни за NAFLD като независим рисков фактор за ССЗ и нашия опит, предлагаме следния терапевтичен алгоритъм при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD:

1. Когнитивни поведенчески методи за здравословен начин на живот.
2. Редовна физическа активност.
3. Редукция на тегло с хипокалорийна диета.
4. Нисък прием на животински мазнини, умерен прием на сложни въглехидрати, повишен прием на фибри, консумация на кафе.
5. Спиране употребата на алкохол и цигари.
6. Метформин на първа линия при пациенти със ЗД2 и НГТ.
7. Витамин Е и витамин D.
8. Омега-3 мастни киселини и статини за лечение на дислипидемия.
9. ARB и ACE за лечение на артериална хипертония.
10. Антитромбоцитна терапия при пациенти със сърдечно-съдови усложнения и пациенти след ЧТ със ССЗ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Намира се статистически значима разлика в средните стойности на **общ холестерол, CRP и фибриноген** на пациентите с ЧЗ и ССЗ и стойностите са **по-високи** след проследяване.
- Няма статистически значима разлика в средните стойности и доверителните интервали на **GFR** на пациентите с ЧЗ и ССЗ в началото и след проследяване, но има тенденция за **намаляване** на стойностите след проследяване.
- Не се открива статистически значима разлика в средните стойности на BMI, глюкоза, триглицериди, HDL, креатинин, пикочна киселина, албумин, ALAT, ASAT/ALAT, GGT, СК-МВ, LDH, желязо, TIBC, CRP, инсулин, HOMA-IR, NFS на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване.

- Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **обиколка на талия, HbA1c, общ холестерол, LDL** на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване и стойностите са **по-високи** при ССЗ.
- Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **фибриноген и FIB-4** на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ след проследяване и стойностите са **по-високи** при ССЗ.
- Относителният дял на пациентите с ЧЗ без и със ССЗ с умерена употреба на цигари е **по-висок** при ССЗ.
- Потвърждава се, че при пациентите с MetC и NAFLD относителният дял на мъжки пол е **по-голям** при ССУ.
- Потвърждава се, че при пациентите с MetC и NAFLD възрастта е **по-голяма** при ССУ.
- Не се намира статистически значима разлика в средните стойности на BMI, обиколка на талия, HbA1c, пикочна киселина, триглицериди, ASAT, ALAT, СК, СК-МВ, тропонин I и желязо при пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ.
- Намира се статистически значима разлика в средните стойности на **глюкоза и креатинин** на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ и стойностите са **по-високи** при ССУ.
- Налице е статистически значима разлика в средните стойности на **HDL** на пациентите с MetC и NAFLD със и без ССУ и стойностите са **по-ниски** при ССУ.
- Установява се статистически значима разлика в средните стойности на **CRP, ASAT/ALAT и FIB-4** на пациентите с MetC и NAFLD и стойностите са **по-високи** при ССУ.

## ИЗВОДИ

1. За предикторите „възраст”, „обиколка на талия”, „HbA1c”, „общ холестерол”, „LDL”, „захарен диабет” при пациенти с чернодробно заболяване се потвърждава наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ.
2. За предикторите „фибриноген” и „NFS” при пациенти с чернодробно заболяване се доказва наличието на **положителна** зависимост за развитие на ССЗ и се препоръчват за **приложение** в клиничната практика.
3. За предикторите „алкохол” и „тютюнопушене” при пациенти с чернодробно заболяване се потвърждава наличието на **положителна** тенденция за развитие на ССЗ.
4. За предикторите „възраст”, „глюкоза” и „креатинин” при пациенти с метаболитен синдром и NAFLD се потвърждава наличието на **положителна** зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения.
5. За предиктора „HDL” при пациенти с метаболитен синдром и NAFLD се потвърждава наличието на **отрицателна** зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения.
6. За предикторите „CRP”, „ASAT/ALAT” и „FIB-4” при пациенти с метаболитен синдром и NAFLD се доказва наличието на **положителна** зависимост за развитие на сърдечно-съдови усложнения и се препоръчват за **приложение** в клиничната практика.
7. Сред пациентите с ЧЗ установената честотата на NAFLD е **25%** и относителният дял на NAFLD е **по-висок** при пациентите със ССЗ.
8. При пациентите с ЧТ се потвърждава честота на рецидив на NAFLD от **40%**.
9. Създаденият прогностичен модел за ССЗ при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD позволява прогнозиране на сърдечно-съдовия риск чрез неинвазивни маркери за оценка.
10. Уточненият клиничен алгоритъм при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD предлага прецизиране на терапевтичното поведение.

# ПРИНОСИ СПОРЕД ДИСЕРТАНТА

## С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Доказва се значението на NAFLD като самостоятелен рисков фактор и се създава прогностичен модел за ССЗ при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD.
2. Създава се клиничен алгоритъм на поведение при пациенти с Метаболитен синдром и NAFLD.
3. Оценява се значението на NAFLD при пациенти с чернодробна трансплантация.

## С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Потвърждава се значението на главните рискови фактори за ССЗ.
2. Потвърждава се значението на проинфламаторната активност за възникване на ССЗ.
3. Потвърждава се значението на алкохола и тютюнопушенето за сърдечно-съдови усложнения.

## Публикации във връзка с дисертационния труд

1. **Юркова, Н.**, Донова, Т. Сърдечно-съдови нарушения при пациенти с чернодробна цироза - патофизиологични механизми. // *Сърдечно-съдови заболявания*, брой 2, 2019.
2. **Юркова, Н.**, Донова, Т. Сърдечно-съдови нарушения при пациенти с чернодробна цироза – клинични последици. // *Сърдечно-съдови заболявания*, брой 3, 2019.
3. **Юркова, Н.**, Донова, Т. Разпространение на неалкохолната стеатозна болест сред рисковото население. // *GPNews*, брой 9, 2019.
4. **Terzieva, Velislava** et al. The Dynamic Changes in Soluble CD30 and Regulatory T Cells Before and After Solid Organ Transplantations: A Pilot Study; MONOCLONAL ANTIBODIES IN IMMUNODIAGNOSIS AND IMMUNOTHERAPY Volume 38, Number 4, 2019;  
Co-authors: Antoaneta Mihova, Iskra Altankova, Tsvetelina Velikova, Deyan Donchev, Jordanka Uzunova, Andrey Goncharov, **Nonka Jurukova**, Viktoriya Georgieva, Emilia Yordanova, Metodija Sekulovski, Ognian Chalamanov, and Lubomir Spassov.
5. **Velikova, Tsvetelina** et al. Methods for Detection of Food Intolerance. // *Recent Advances in Food Safety*, 3, 2018, № 1, p.106-119.  
Co-authors: Alexander Kukov, Viktoriya Georgieva, Milena Peruhova, **Nonka Yurukova**, Antoaneta Mihova, Tsanka Mehandzhiyska – Marinova, Gergana Mizgova, Velislava Terzieva, Galina Zhelezova, Iskra Altankova, Ludmila Ivanova.
6. **Vassilev, M.** et al. Regional Prevalence of IL28B SNPS rs8099917&rs12979860 in General Population and in a Cohort of Chronic Liver Diseases Patients. // *Journal of Hepatology*, 56, 2012, № 4, Supp. 2, p. S67–S68.  
Co-authors: R. Balabanska, S. Andonova, S. Bichev, A. Tzvetanska, R. Tzonev, **N. Yourukova**, J. Vassileva, L. Spassov, V. Zlatkov, A. Savov.  
Достъпно на: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)60169-X/abstract](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)60169-X/abstract)

7. **Terzieva, Velislava** et al. The Importance of Regulatory T Cells for the Tolerance Maintaining After Liver Transplantation [онлайн].

Co-authors: Antoaneta Michova, Andrey Goncharov, Victoria Georgieva, Yassen Mutafov, Iskra Altankova, Tsvetelina Velikova, Yordanka Uzunova, **Nonka Yurukova**, Metodiya Sekulosky, Ognian Chalamanov, Lyubomir Spassov. Достъпно на:

[https://www.researchgate.net/publication/330325278\\_The\\_Importance\\_of\\_Regulatory\\_T\\_Cells\\_for\\_the\\_Tolerance\\_Maintaining\\_After\\_Liver\\_Transplantation/link/5c391344299bf12be3c14131/download](https://www.researchgate.net/publication/330325278_The_Importance_of_Regulatory_T_Cells_for_the_Tolerance_Maintaining_After_Liver_Transplantation/link/5c391344299bf12be3c14131/download)

**Vassilev, M.** et al. Regional Prevalence of IL28B SNPS rs8099917&rs12979860 in General Population and in a Cohort of Chronic Liver Diseases Patients. // *Journal of Hepatology*, 56, 2012, № 4, Supp. 2, p. S67–S68.

Co-authors: R. Balabanska, S. Andonova, S. Bichev, A. Tzvetanska, R. Tzonev, **N. Yourukova**, J. Vassileva, L. Spassov, V. Zlatkov, A. Savov.

**Cited by:**

1. **Bertol, B.** et al. IL28B gene polymorphisms in mono- and HIV-coinfected chronic hepatitis C patients. // *Frontiers in Microbiology*, 6, 2015, art. no. 153, . DOI:10.3389/fmicb.2015.00153

За реализирането на дисертационния труд дължа своите благодарности за подкрепата на доц. д-р Велислава Димитрова Димитрова, дмн, ръководител на Катедра по вътрешни болести, фармакология и клинична фармакология, педиатрия, епидемиология, инфекциозни и кожни болести към Медицински факултет на Софийски университет „Св. Климент Охридски“ и съдействието на проф. д-р Красимира Стоянова Проданова, заместник декан на Факултет по приложна математика и информатика, Технически университет – София.