

# КОМОРБИДНОСТ КАТО ОТДЕЛЕН РИСКОВ ФАКТОР ЗА РАЗВИВАНЕ НА ХЕПАТОЦЕЛУЛАРЕН КАРЦИНОМ ПРИ ЛИЦА С ХРОНИЧЕН ВИРУСЕН ХЕПАТИТ В

Р. Црънчева, Д. Стоянов, М. Станчева, Р. Каракашева, С. Донеv, В. Йорданов, В. Пенчева,  
Д. Стефанова-Петрова, Н. Станчев

Катедра по пропедевтика на вътрешните болести, Медицински факултет, Медицински университет – София,  
УМБАЛ „Александровска“ – София

## COMORBIDITY AS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS B INFECTION

R. Tsrancheva, D. Stoyanov, M. Stancheva, R. Karakasheva, S. Donev, V. Yordanov, V. Pencheva,  
D. Stefanova-Petrova, N. Stanchev

Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Medical Faculty, Medical University – Sofia, UMHAT "Alexandrovskaa" – Sofia

**Резюме.** По данни на СЗО над 296 млн. лица живеят с хроничен вирусен хепатит В през 2022 г. в световен мащаб, с над 1.5 милиона новооткрити случая всяка година. През същата година около 820 000 смъртни случая са настъпили в резултат на HBV, най-вече поради чернодробна цирроза или първичен чернодробен карцином. Основна цел на лечението с нуклеозидни/нуклеотидни аналози при пациенти с хроничен вирусен хепатит В е инхибиране на вирусната репликация, както и на прогресията към чернодробна цирроза и/или хепатоцелуларен карцином. Пациентите с хроничен хепатит В често имат придружаващи заболявания, които могат да влияят на риска за образуване на хепатоцелуларен карцином. В нашия труд имаме за цел да установим как влияят някои от най-честите придружаващи заболявания – артериална хипертония, захарен диабет тип 2, затлъстяване, чернодробна цирроза, както и имат ли отношение към риска фактори като пол, възраст и терапевтичен подход. **Материал и методи:** Проучването е ретроспективно, обхваща периода от 2010 г. до 2020 г. Общо са подбрани 119 лица с хроничен вирусен хепатит В, на лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог. Разпределението по пол е: 84 (70.6%) – мъже, 35 (29.4%) – жени. От тях 12 лица (10.1%) са с доказан хепатоцелуларен карцином. Средната възраст на пациентите е 54.53 ( $\pm$  12.738), при лицата с установен хепатоцелуларен карцином средната възраст е 64.00 ( $\pm$  7.932), 11 (91.7%) са мъже, 1 (8.3%) е жена. При пациентите без НСС средната възраст е 53.48 ( $\pm$  12.761), 73 (68.2%) са мъже и 34 (31.8%) – жени. Разделихме ги спрямо пол, възраст, терапевтичен подход, както и придружаващи заболявания – захарен диабет, артериална хипертония, обезитет, чернодробна цирроза. **Резултати:** Съществува статистически значима връзка между риск за развиване на хепатоцелуларен карцином и чернодробна цирроза, както и захарен диабет. При пациенти с артериална хипертония и обезитет има тенденция за повишен риск, но тя не е статистически значима. Първичен хепатоцелуларен карцином е по-често срещан при мъжете, както и при лицата в напреднала възраст, но е без статистическа значимост. Терапевтичният избор не променя съществено риска за хепатоцелуларен карцином. **Заключения:** Пациенти с чернодробна цирроза, захарен диабет, мъжки пол и напреднала възраст са с повишен риск за развиването на хепатоцелуларен карцином. Артериална хипертония, обезитет, пол и възраст не са свързани със статистически значим риск за развиване на хепатоцелуларен карцином.

**Ключови думи:** хроничен вирусен хепатит В, придружаващи заболявания, хепатоцелуларен карцином

**Abstract.** According to WHO, over 296 million people worldwide were living with chronic hepatitis B in 2022, with over 1.5 million new cases diagnosed each year. In the same year, approximately 820,000 deaths occurred as a result of HBV, mostly due to liver cirrhosis or primary liver cancer. The main goal of treatment with nucleoside/nucleotide analogues in patients with chronic viral hepatitis B is to inhibit viral replication and progression to liver cirrhosis and/or hepatocellular carcinoma. Patients with chronic hepatitis B often have comorbidities that may affect the risk of developing hepatocellular carcinoma. In our study, we aim to determine how some of the most common comorbidities – arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, obesity, liver cirrhosis, as well as factors such as gender, age, and therapeutic approach, affect the risk. **Materials and methods:** The study is retrospective, covering the period from 2010 to 2020. A total of 119 individuals with chronic viral hepatitis B, treated with nucleoside/nucleotide analogues, were selected. Divided by gender - 84 (70.6%) were men, 35 (29.4%) were women. Out of 119 participants, 12 individuals (10.1%) had proven hepatocellular carcinoma. The average age of the patients is 54.53 ( $\pm$  12.738), while the average age of individuals with established hepatocellular carcinoma is 64.00 ( $\pm$  7.932), 11 (91.7%) are men, and 1 (8.3%) is a woman. Among patients without HCC, the average age is 53.48 ( $\pm$  12.761), 73 (68.2%) are men and 34 (31.8%) are women. We divided them according to gender, age, therapeutic approach, and accompanying diseases – diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, and liver cirrhosis. **Results:** There is a statistically significant association between the risk of developing hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis, as well as diabetes mellitus. Patients with arterial hypertension and obesity tend to have an increased risk, but it is not statistically significant. There is a tendency for patients with male gender and advanced age to be diagnosed with primary hepatocellular carcinoma, but this is not statistically significant. The therapeutic choice does not significantly change the risk of hepatocellular carcinoma. **Conclusions:** Patients with liver cirrhosis, diabetes mellitus, male gender, and advanced age are associated with an increased risk of developing hepatocellular carcinoma. Arterial hypertension and obesity are not statistically significant risk factors for hepatocellular carcinoma.

**Key words:** chronic hepatitis B, comorbidities, hepatocellular carcinoma

## Увод

Хроничният вирусен хепатит В представлява световен здравен, терапевтичен и социоекономически проблем, засягащ всички държави. Основна цел на лечението с нуклеозидни/нуклеотидни аналози е спиране на прогресията към чернодробна цироза и/или хепатоцелуларен карцином (НСС). Въпреки добрите резултати с терапията рискът за развиване на НСС, макар и намален, не е отстранен напълно. Заболявания като захарен диабет, артериална хипертония, обезитет, които са често срещани състояния, с тенденция към увеличаване на случаите в световен мащаб, са придружаващи при тази група пациенти и могат да имат отношение към риска за развиване на НСС. В този научен труд сме определили риска за развиване на НСС при отделни групи пациенти, разделени по пол, възраст, терапевтичен подход, както и наличие на коморбидност – чернодробна цироза, захарен диабет, артериална хипертония и обезитет. Тези въпроси са важни при динамичното проследяване на пациенти с хроничен вирусен хепатит В, защото рискът за развиване на хепатоцелуларен карцином не е еднакъв, следователно и подходът – също.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Включващи и изключващи критерии:

**1. Включващи критерии:** доказан хроничен вирусен хепатит В – пациенти с положителен австралийски антиген за период над 6 месеца, с доказана активна репликация чрез количествено определен вирусен товар; пациенти на лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог – лечебните опции са с ламивудин, телбивудин, тенофовир, ентекавир; пациенти с проведена чернодробна биопсия или с индиректни белези за напреднал чернодробен процес – проведена биопсия на черен дроб и/или данни за циротична трансформация, а именно спленомегалия, варици на хранопровода от видеогастроскопия, асцит на базата на циротична трансформация; пациенти на минимум 1 година проведено лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог; пациенти, проследявани на всеки 6 месеца в рамките на проучването.

**2. Изключващи критерии:** пациенти със сероконверсия на HBsAg – лица с доказана сероконверсия (налични anti-HBs антители), които не подлежат на лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози; пациенти с насложен хроничен вирусен хепатит С – терапевтичният подход е съобразен спрямо активно реплициращия се вирус, в съображение влиза потенциално реактивиране на другия; пациенти починали от други заболявания; пациенти, които не са провеждали лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог.

Проучването е ретроспективно, обхваща периода от 2010 г. до 2020 г. Общо са подбрани 119 лица, отговарящи на включващите критерии, с хроничен вирусен хепатит В, на лечение с нуклеозиден аналог, 84 (70.6%) са мъже, 35 (29.4%) са жени. От всички 119 лица 12 (10.1%) са с доказан хепатоцелуларен карцином. Средната възраст на пациентите е 54.53 ( $\pm$  12.738), при лицата с установен хепатоцелуларен карцином средната възраст е 64.00 ( $\pm$  7.932), 11 (91.7%) са мъже, 1 (8.3%) е жена. При пациентите без НСС средната възраст е 53.48 ( $\pm$  12.761), 73 (68.2%) са мъже и 34 (31.8%) са жени. Всички пациенти са на лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог. 30 (25.1%) са на терапия с ламивудин, 9 (7.56%) – на телбивудин, 66 (55.46%) – на тенофовир, и 14 (11.76%) – на ентекавир. При пациентите с доказан НСС 6 (50%) са на ламивудин, 1 (8.33%) – на телбивудин, и 5 (41.67%) – на тенофовир, нито един – на ентекавир.

Диагноза хроничен вирусен хепатит В е приета при пациент с положителен австралийски антиген (HBsAg) за период от над 6 месеца.

Артериална хипертония е приета при стойности на систолно/диастолно налягане над 140/90 mm Hg, както и наличие на антихипертензивна терапия в хода на проследяването.

Захарен диабет е диагностициран при стойност на кръвна захар на гладно над 7.3 mmol/l и/или установени стойности над 11 mmol/l след прием на храна, както и наличие на антидиабетна терапия в хода на проследяването.

Обезитет е приет като придружаващо заболяване при лица с индекс на телесната маса (ИТМ)  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>.

Циротична трансформация на черния дроб е доказана чрез хистологична верификация и/или индиректни методи за чернодробна цироза – варици на хранопровода, спленомегалия, данни за асцит и/или чернодробна енцефалопатия.

Описателната статистика предоставя информация за централната тенденция, варибилността и честотното разпределение на данните.

При количествените (числови) променливи основните статистически показатели включват:

- Средна стойност – показва средното ниво на дадена променлива и дава представа за типичната стойност в извадката.

- Стандартно отклонение – измерва разсейването на данните около средната стойност и показва до каква степен наблюдаваните стойности варират.

- Стандартна грешка на средната – показва колко точно средната стойност за извадката отразява средната стойност за генералната съвкупност.

- 95% доверителен интервал – предоставя диапазон, в който с 95% сигурност може да се

каже, че се намира истинската средна стойност на генералната съвкупност.

- Минимум и максимум – отразяват най-ниската и най-високата стойност в набора от данни и дават представа за границите на разпределението.

За качествени (категорийни) променливи се използва честотен анализ, който включва:

- Абсолютни честоти – броят на наблюденията във всяка категория.

- Относителни честоти (проценти) – показват колко голяма част от общата извадка попада във всяка категория.

- Кумулативни относителни честоти – използвани при рангови променливи, като показват натрупването на наблюденията в последователни категории.

Данните често се представят в графичен вид чрез хистограми, стълбовидни диаграми, кутии и мустаци (Box-Plot) или scatter plots, които улесняват визуалната интерпретация на информацията.

Прилагането на методи за проверка на хипотези е процес, при който се оценява дали разликите, или зависимостите между данните са статистически значими.

### Непараметрични методи

Тези методи се използват, когато данните не следват нормално разпределение или са в порядкова (рангова) скала.

- $\chi$ -квадрат тест и точен тест на Фишер

- Тези тестове се използват за оценка на зависимостта между две качествени променливи.

- $\chi$ -квадрат тестът проверява дали честотите в категорични таблици се различават значимо от очакваните стойности.

- Тестът на Фишер е алтернатива при малки извадки, когато очакваните честоти са под 5.

- Тест на Ман-Уитни

- Използва се за сравняване на две независими извадки, когато данните не са нормално разпределени.

- Вместо средни стойности тестът сравнява медианите или средните рангове на двете групи.

- Тест на Крускал-Уолис

- Разширение на теста на Ман-Уитни, което позволява сравняване на повече от две независими групи.

- Вместо средни стойности се анализират средните рангове на наблюденията в различните групи.

- Тестове за нормалност на разпределението

- Тестът на Колмогоров-Смирнов и тестът на Шапиро-Уилк проверяват дали дадена количествена променлива следва нормално разпределение.

- Тестът на Шапиро-Уилк е по-чувствителен при малки извадки, докато Колмогоров-Смирнов се използва при по-големи данни.

## РЕЗУЛТАТИ



Фиг. 1. Разпределение по пол на всички участници  
**Артериална хипертония и хепатоцелуларен карцином**

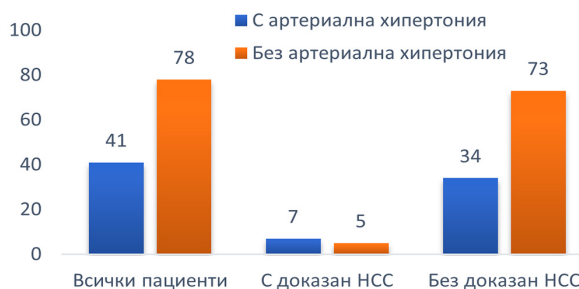
Анализирана е връзката между артериалната хипертония (АХ) и наличието на доказан хепатоцелуларен карцином с цел установяване на статистически значима асоциация между тези две променливи. За целта са проведени хи-квадрат тест за независимост и точен тест на Фишер.

Таблица 1. Разпределение на лицата с артериална хипертония

	Общо	С доказан НСС	Без доказан НСС
С артериална хипертония	41 (44.5%)	7 (5.9%)	34 (28.6%)
Без артериална хипертония	78 (65.5%)	5 (4.2%)	73 (61.3%)

От всички 119 лица 41 (44.5%) са диагностицирани с артериална хипертония с RR > 140/90 mmHg, и 7 (5.9%) са и с доказан хепатоцелуларен карцином. Групата без АХ е съставена от общо 78 лица (65.5%). Честотното разпределение показва, че 73 (93,6%) от тях нямат НСС, докато 5 (6,4%) от тях са с доказан НСС. В групата с АХ 34 (82,9%) от пациентите нямат НСС, а 7 (17,1%) са диагностицирани с НСС.

Въпреки че в групата с артериална хипертония се наблюдава тенденция към по-висок процент на пациенти с НСС в сравнение с тези без артериална хипертония, липсва статистическа значимост ( $\chi^2 = 3,370$ ;  $p = 0,106$ ).



Фиг. 2. Разпределение на лицата с артериална хипертония

### Захарен диабет и хепатоцелуларен карцином

Разгледахме и захарния диабет, тълкуван като стойност на кръвна захар на гладно над 7.3 mmol/l и/или установени стойности над 11 mmol/l след прием на храна, като предразполагащ фактор към развиването на НСС. От 119 пациенти 105 (88.2%) са без захарен диабет, от тях 97 (92.4%) са без НСС, 8 (7.6%) лица са с установен НСС. В групата със захарен диабет, съставена от 14 (11.8%) лица, 10 (71,4%) от пациентите нямат НСС, а 4 (28,6%) са диагностицирани с НСС.

Таблица 2. Разпределение на лицата по показател захарен диабет

	Общо	Доказан НСС	Без доказан НСС
Без захарен диабет	105 (88.2%)	8 (6.7%)	97 (81.5%)
Със захарен диабет	14 (11.8%)	4 (3.4%)	10 (8.4%)



Фиг. 3. Разпределение на лицата със захарен диабет

При анализа с хи-квадрат тест ( $\chi^2 = 5,981$ ,  $p = 0,014$ ) и точен тест на Фишер ( $p = 0,035$ ) се установява статистически значима връзка между захарен диабет и НСС. Оценката на риска показва, че пациентите с диабет са асоциирани с около 4,85 пъти по-голям шанс да бъдат диагностицирани с НСС в сравнение с тези без диабет (**OR = 4,85; 95% CI: 1,238 – 18,999;  $p = 0,035$** ).

### Чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином

Чернодробната цироза представлява усложнение на нелекуван активен вирусен хепатит В. В нашето проучване разгледахме цирозата като усложнение и рисков фактор за развиването на НСС. Анализирахме връзката между наличието на цироза (доказана чрез индиректни лабораторни и образни методи и/или чрез проведена чернодробна биопсия и оценка по METAVIR) като отделен рисков фактор и хепатоцелуларен карцином (НСС) с цел установяване на потенциална асоциация между тези две състояния. От всички 119 пациенти 35 (29,4%) имат чернодробна цироза, докато при 84 лица (70,6%) не е установена такава. При анализ на връзката между наличието на чернодробна цироза и НСС разпределението показва, че всички 12 пациенти с НСС

(100%) имат цироза, докато нито един пациент без цироза не е диагностициран с НСС.

Таблица 3. Разпределение на лицата по критерия чернодробна цироза и НСС

	Пациенти с НСС	Пациенти без НСС	Общо
С чернодробна цироза	12 (10.1%)	23 (19.3%)	35 (29.4%)
Без чернодробна цироза	0	84 (70.6%)	84 (70.6%)

Анализът чрез хи-квадрат тест показва зависимост между цирозата и НСС ( $\chi^2 = 32,030$ ,  $p < 0,001$ ). Точният тест на Фишер също потвърждава значима връзка ( $p < 0,001$ ). Тези резултати демонстрират асоциация между наличието на цироза и НСС, като всички пациенти с доказан НСС имат установена цироза.

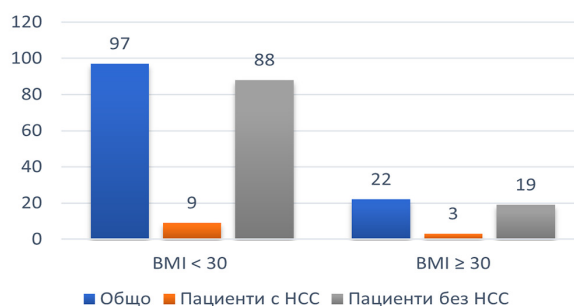
### Обезитет и хепатоцелуларен карцином

От общо 119 пациенти в извадката лицата без затлъстяване са 97 (81.5%), от тях 9 (9.3%) са с установен хепатоцелуларен рак. Тези със затлъстяване са 22-ма (18.5%) на брой, от тях 3-ма (13.6%) са с установен хепатоцелуларен карцином.

Таблица 4. Разпределение на лицата с обезитет и НСС

	Общо	Пациенти с НСС	Пациенти без НСС
BMI < 30	97 (81.5%)	9 (7.6%)	88 (73.9%)
BMI ≥ 30	22 (18.5%)	3 (2.5%)	19 (15.9%)

Критерият хи-квадрат (вариант точен критерий на Фишер) показва, че няма статистически значима връзка между обезитет и хепатоцелуларен карцином ( $\chi^2 = 0,376$ ; **P = 0,694**). Въз основа на тези данни не може да се направи извод, че затлъстяването е асоциирано с повишен риск от НСС. Разликите в процентите (9,3% срещу 13,6%) не са достатъчно големи, за да се приемат за статистически значими.



Фиг. 4. Разпределение на лицата по BMI

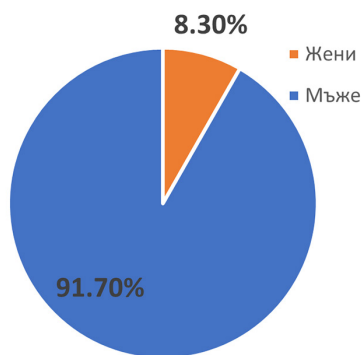
### Пол и хепатоцелуларен карцином

Изследваните 119 души са разделени по пол. Жените са 35 (29,4%), от които 34 (97,1%) нямат НСС, 1 жена (2,9%) има НСС. Мъжете общо са 84 (70,6%), 73-ма (86,9%) нямат НСС, 11 (13,1%) са с НСС.

**Таблица 5. Разпределение на лицата спрямо HBeAg статус**

	Общо	Пациенти с НСС	Пациенти без НСС
Жени	35 (29.4%)	1 (0.8%)	34 (28.6%)
Мъже	84 (70.6%)	11 (9.2%)	73 (61.3%)

Установява се, изчислено чрез критерия хи-квадрат (вариант точен критерий на Фишер), че няма статистически значима връзка между пол и доказан НСС ( $\chi^2 = 2,856$ ;  $p = 0,106$ ). Има тенденция НСС да е по-често срещан при мъжете (13,1% срещу 2,9% при жените). 91,7% от всички пациенти с НСС са мъже. Това съответства на известната тенденция, че НСС е по-често срещан при мъжете.



**Фиг. 5. Разпределение по пол на лицата с доказан НСС**



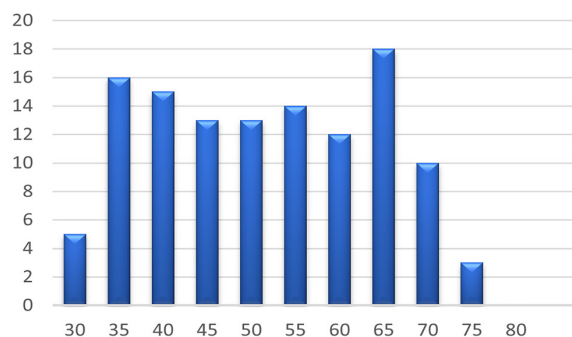
**Фиг. 6. Разпределение по пол на лицата без установен НСС**

### Възраст и хепатоцелуларен карцином

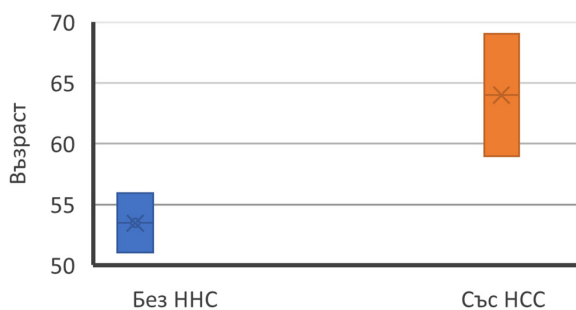
Анализирахме възрастта на пациентите в зависимост от наличието на доказан хепатоцелуларен карцином с цел установяване на евентуални статистически значими разлики между двете групи. Средната възраст на пациентите без НСС е 53,48 години (**95% CI: 51,03-55,92**), докато при пациентите с НСС тя е 64,00 години (**95% CI: 58,96-69,04**). Медианната възраст също е по-висока в групата с НСС (64,00 години) в сравнение с групата без НСС (52,00 години).

Минималната и максималната възраст на пациентите варират от 30 до 81 години в групата без НСС и от 50 до 79 години в групата с НСС.

Проверка за нормалност чрез тестовите Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk показва, че разпределението на възрастта не е нормално в групата без НСС ( $p = 0,006$ ), докато в групата с НСС то следва нормално разпределение ( $p = 0,978$ ).



**Фиг. 7. Разпределение на лицата по възраст**



**Фиг. 8. Разпределение на лицата по възраст и наличие на НСС**

За оценка на статистическата значимост на разликите между двете групи е приложен Mann-Whitney U-тест. Резултатите показват  $U = 337,000$ ,  $Z = -2,693$ ,  $p = 0,007$ , което демонстрира статистически значима разлика във възрастта между двете групи. Средните рангове са 57,15 за групата без НСС и 85,42 за групата с НСС, което показва, че пациентите с НСС са значително по-възрастни спрямо тези без заболяването.

Получените резултати сочат, че напредналата възраст е свързана с по-висок риск от развитие на НСС ( $P = 0,007$ ).

### Терапевтичен подход и риск за хепатоцелуларен карцином

Всички пациенти са на лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог. 30 (25.1%) са на лечение с ламивудин, 9 (7.56%) са на телбивудин, 66 (55.46%) са на тенофовир и 14 (11.76%) са на ентекавир. При пациентите с доказан НСС: 6 (50%) са на ламивудин, 1 (8.33%) – на телбивудин и 5 (41.67%) – на тенофовир, нито един – на ентекавир. Честотата на НСС е най-висока при пациенти на терапия с ламивудин (20,0%) и най-ниска при лица на лечение с ентекавир (0,0%). Пациентите на тенофовир имат 7,6% честота на НСС.

Таблица 6. Разпределение на лицата спрямо терапията

	Ламивудин	Телбивудин	Тенофовир	Ентекавир
Болни без НСС	24 (20.2%)	8 (6.7%)	61 (51.3%)	14 (11.8%)
Болни с НСС	6 (5.1%)	1 (0.8%)	5 (4.2%)	0 (0%)
Общо	30 (25.2%)	9 (7.6%)	66 (55.5%)	14 (11.8%)

При групата на лечение с телбивудин само 1 от 9 пациенти (11,1%) има НСС. Сред пациентите на лечение с ентекавир (14 души) няма случаи на НСС. Най-голяма е групата на тенофовир (55,5% от пациентите), където НСС е установен в 7,6% от случаите. Критерият хи-квадрат (вариант точен критерий на Фишер) показва, че няма статистически значима връзка между терапевтичен избор и НСС ( $\chi^2 = 5,292$ ;  $p = 0,152$ ).

### ОБСЪЖДАНЕ

Артериалната хипертония е сред най-честите патологии, срещани в клиничната практика. 31,1% от възрастните по света (1,39 млрд.) са имали артериална хипертония през 2010 г. [18]. Като толкова често срещана нозологична единица артериалната хипертония е приета за рисков фактор за множество заболявания, които на пръв поглед нямат особена връзка с нея. Доказан факт е ролята на артериалната хипертония в контекста на метаболитен синдром, с чернодробната стеатоза [2]. От нашите данни в групата с артериална хипертония се наблюдава тенденция към по-висок процент на пациенти с НСС в сравнение с тези без артериална хипертония, но без статистическа значимост ( $\chi^2 = 3,370$ ;  $p = 0,106$ ).

Захарният диабет като фактор има значение, като са идентифицирани девет гена, които могат да играят критична роля както в развитието на захарен диабет тип 2, така и за НСС [11]. Въпреки това допълнителни проучвания, особено функционални експерименти, са нужни за изясняване на механизмите на всеки ген [11]. Според Shi и сътр. са идентифицирани общо 256 общи диференциално експресирани гена, включително 155 гена с повишена регулация и 101 гена с понижена регулация [24]. По данни на El-Serag и сътр., включващи 13 проучвания тип "case-control" и 13 кохортни проучвания, диабетът е свързан с 2,5 пъти по-висок риск за развиване на НСС [10]. Като се има предвид повишеният риск от НСС във връзка с диабет тип 2, медикаменти, насочени към него, могат да бъдат част от превантивните стратегии за НСС. Метформин, бигванидно производно, инхибира глюконеогенезата и подобрява инсулиновата чувствителност на периферните тъкани. Метаанализ, включващ 19 проучвания и общо над 550 000 лица с диабет тип 2, установява, че последните имат редуциран

риск за развиването на хепатоцелуларен рак в хода на лечение с метформин [17]. По данни на други автори обаче метформин не показва значително въздействие за предотвратяване на нежеланите ефекти след лечение на НСС. Nelson и сътр. заключват, че затлъстяването, съчетано със захарен диабет, увеличава риска от НСС с > 6 пъти [19]. Оценката на риска в нашата извадка показва, че пациентите със захарен диабет се асоциират с около 4,85 пъти по-голям риск да бъдат диагностицирани с НСС в сравнение с тези без диабет (OR = 4,85; 95% CI: 1,238 – 18,999;  $p = 0,035$ ), което потвърждава тенденцията, срещана в международни проучвания.

През 2017 г. чернодробната цироза е причина за над 1.32 млн. смъртни случая глобално, или 2.4% от всички смъртни случаи за същия период [12]. Вирусните хепатити са водещ етиологичен фактор за развитието на чернодробна цироза в световен мащаб [16]. По данни на различни автори хроничният вирусен хепатит В и хроничният вирусен хепатит С са довели до 57% от всички случаи на чернодробна цироза в глобален мащаб, а самият HBV е отговорен за 30% от тези случаи, като процентите варират в различните географски области [20]. Чернодробната цироза е 12-ата водеща причина за смърт в САЩ, често може да бъде асимптомна, като около 2/3 от засегнатите не са наясно, че имат цироза [26]. Чернодробната цироза е усложнение и важен рисков фактор за развитието на НСС [6, 7]. Независимо от етиологията, довела до чернодробна увреда, цирозата е приета за пренеопластично състояние [21]. По данни на Sangiovanni и сътр. една трета от пациентите с цироза ще развият НСС през живота си, но трябва да се спомене, че данните на това проучване касаят болни с установена компенсирана чернодробна цироза на базата на хроничен хепатит С [22]. По данни на Akinuemi и сътр. в западния свят само 20% от случаите могат да се свържат с инфекция с HBV [1]. В световен мащаб приблизително 54% от случаите могат да се припишат на инфекция с HBV (засягаща 400 млн. души в света), а 31% – на инфекция с HCV (засягаща 170 млн. души), като приблизително 15% са свързани с други причини [6, 8]. От нашите данни пациентите с изходно установена чернодробна цироза при стартиране на лечението се разглеждат като високорискови, като циротичната трансформация е едновременно усложнение на хепатит В и рисков фактор за развитието на НСС. Резултатите от нашето проучване демонстрират асоциация между наличието на цироза и НСС, като всички пациенти с доказан НСС имат установена цироза. Това е познат рисков фактор за развиването на първичен хепатоцелуларен карцином, дори наричан от някои автори пренеопластично състояние, като нашето

проучване показва силната връзка между чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином.

Затлъстяването се счита за рисков фактор за НСС, особено сред популациите от Европа [3]. Метаанализ от Gupta и сътр., с кохорта от предимно западни популации, показва, че затлъстяването увеличава риска от НСС приблизително два пъти [13]. При азиатските популации, сред които затлъстяването е по-рядко срещано, свързаните със затлъстяването рискове от НСС са значително по-ниски, отколкото при западните популации и сумираният относителен риск е приблизително 1,5 пъти [28]. Затлъстяване, съчетано със захарен диабет, увеличава риска от НСС с > 6 пъти [19]. В хода на проследяването пациентите са с изследван липиден профил, BMI, наличие или липса на метаболитен синдром. Въз основа на нашите данни не може да се направи извод, че затлъстяването е свързано със значително повишен риск от НСС. Разликите в процентите (9,3% срещу 13,6%) не са достатъчно големи, за да се приемат за статистически значими, но това не изключва затлъстяването като самостоятелен рисков фактор. Нужни са допълнителни проучвания по този въпрос.

Възрастта и полът като рискови фактори, които не могат да се контролират, са свързани с много онкологични заболявания. Специфично за НСС, рискът се увеличава с 1.24 пъти за всеки 5 години, докато мъжкият пол е доказан като един от основните рискови фактори за НСС [22, 25]. Известно е, че на андроген/AR сигналната система участва в иницирането на НСС, свързан с хепатит В вируса [27]. Проучване на Chen и сътр. през 2024 г., включващо лица с нисък вирусен товар (под < 2000 HBV DNA), доказва риска за развиване на НСС, както и разграничаването на рисковите фактори при тази кохорта [5]. От 16 895 случая на хроничен хепатит В 408 случая на НСС са възникнали по време на средния период на проследяване от 5,78 години. 3-, 5- и 10-годишния кумулативен риск за НСС в групата с ниска виремия е съответно 3,56%, 4,96% и 9,51%. Независимите рискови фактори за развитие на НСС в кохортата с нисък вирусен товар включват мъжки пол, възраст, наличие на цироза и брой на тромбоцитите [5]. Спрямо нашите данни, минималната и максималната възраст на пациентите варират от 30 до 81 години в групата без НСС и от 50 до 79 години в групата с НСС. Средните рангове са 57,15 за групата без НСС и 85,42 за групата с НСС, което показва, че пациентите с НСС са по-възрастни спрямо тези без заболяването. Получените резултати сочат, че напредналата възраст е свързана с по-висок риск от развитие на НСС ( $p = 0,007$ ). По отношение на пола като отделен рисков фактор се установява, че няма статистически значима връзка

между пол и доказан НСС ( $\chi^2 = 2,856$ ;  $p = 0,106$ ). Има тенденция НСС да е по-често срещан при мъжете (13,1% срещу 2,9% при жените). Около 91,7% от всички пациенти с НСС са мъже. Това съответства на известната тенденция, че НСС е по-често срещан при мъжете, както и при по-възрастни пациенти, което е потвърдително спрямо данните от световната литература.

Нуклеозидните/нуклеотидните аналози (NA) имат директен антивирусен ефект срещу HBV, като инхибират действието на ДНК полимеразата на вируса. Крайната цел на лечението на хроничния хепатит В е предотвратяването на хепатоцелуларен карцином и чернодробна декомпенсация. След появата през последните две десетилетия на ефективните антивирусни лекарства беше постигнат значителен напредък не само в контрола на инфекцията с вируса на хепатит В, но и в превенцията и намаляването на честотата на чернодробната цироза и НСС [14]. В анализ на 855 пациенти (59% мъже), нелекувани, с хронична хепатит В инфекция, без напреднала фиброза в неопределена фаза, сравнено с кохорта пациенти на лечение в 14 центъра (САЩ, Европа и Азия), Huang и сътр. установяват 5-, 10- и 15-годишна кумулативна честота на НСС от 3%, 4% и 9% сред лекуваните пациенти ( $n = 394$ ) спрямо 3%, 15% и 19% сред нелекуваните ( $n = 425$ ), съответно [15]. От нашите данни 30 лица (25.1%) са на лечение с ламивудин, 9 пациенти (7.56%) са на телбивудин, най-голямата група от 66 пациенти (55.46%) са на тенофовир и 14 лица (11.76%) са на ентекавир. При пациентите с доказан НСС – 6 (50%) са на ламивудин, 1 (8.33%) – на телбивудин, и 5 (41.67%) – на тенофовир, нито един – на ентекавир. Честотата на НСС е най-висока при пациенти на терапия с ламивудин (20,0%) и най-ниска при лица на лечение с ентекавир (0,0%). Сред пациентите на тенофовир има 7,6% честота на НСС. Спрямо тези данни няма статистически значима връзка между терапевтичен избор и НСС ( $\chi^2 = 5,292$ ;  $p = 0,152$ ), но този фактор не е основен при избора кой медикамент да се започне при новооткрити случаи на вирусен хепатит В.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Съществува статистически значима корелация между чернодробна цироза и първичен хепатоцелуларен карцином, като всички пациенти с доказан НСС имат установена цироза. Лицата със захарен диабет са с 4,85 пъти по-висок риск да бъдат диагностицирани с НСС в сравнение с тези без диабет. При пациентите с артериална хипертония се наблюдава тенденция към по-висок процент на НСС в сравнение с кохортата без АХ, но липсва статистическа значимост. Затлъс-

тяването не е свързано със значително повишен риск от НСС. Разликите в процентите (9,3% срещу 13,6%) не са достатъчно големи, за да се приемат за статистически значими. Има тенденция НСС да е по-често срещан при мъжете (13,1% срещу 2,9% при жените). Получените резултати сочат, че напредналата възраст е свързана с по-висок риск от развитието на НСС.

Терапевтичният избор не променя статистически значимо риска за развиване на НСС. Нашето проучване представя, че не всеки пациент с хроничен вирусен хепатит В е равнопоставен с друг със същото заболяване в хода на лечение с нуклеозиден/нуклеотиден аналог, което отваря врати за по-индивидуален подход при проследяването на тези пациенти.

### **Ограничения на проучването**

От представената извадка не може да се изведат всеобхватни изводи за общата популация поради ограничения брой участници в проучването. Данните са с ретроспективен характер, като някои показатели, придружаващи заболявания, както и лабораторни изследвания са отнесени към момента на приключване на изследването.

### **Библиография**

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol.* 2017;3, 1683-1691.
2. Brookes M, Copper B. Hypertension and fatty liver: guilty by association? *J Hum Hypertens.* 2007;21: 264-70.
3. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A et al. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer.* 2012, 13: 193-200.
4. Chan Y, Chen YC, Gane EJ et al. Randomized clinical trial: efficacy and safety of telbivudine and lamivudine in treatment-naïve patients with HBV-related decompensated cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2012, 19, 732-743.
5. Chen YC, Yang CC, Kuo HT et al. Risk Factors and Nomogram Model for Hepatocellular Carcinoma Development in Chronic Hepatitis B Patients with Low-Level Viremia. *Int J Med Sci.* 2024; 21(9): 1661-1671.
6. EASL. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2025; 83 (2), 502-583.
7. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025; 82 315-374.
8. EASL. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol.* 2020; 73(5): 1170-1218.
9. EASL. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018, 69, 406-460.
10. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4(3), 369-380.
11. Liu G-M, Zeng H-D, Zhang C-Y et al. Key genes associated with diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract.* 2019; 215 (2019): 152510.
12. GBD Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5, 2020: 245-66.
13. Gupta, N, Goyal M, Wu CH, Wu GY. The Molecular and Structural Basis of HBV-resistance to Nucleos(t)ide Analogs. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(3), 202-211.
14. Haleboua-De Marzio D, Hann HW. Then and now: the progress in hepatitis B treatment over the past 20 years. *World J Gastroenterol.* 2014;20(2), 401-413.
15. Huang DQ, Tran A, Yeh ML et al. Antiviral therapy substantially reduces HCC risk in patients with chronic hepatitis B infection in the indeterminate phase. *Hepatology.* 2023;78(5): 1558-1568.
16. Lin J, Wu J-F, Zhang Q et al. Virus-related liver cirrhosis: Molecular basis and therapeutic options. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(21): 6457-6469.
17. Ma S, Zheng Y, Xiao Y et al. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. *Medicine.* 2017; 96:e6888.
18. Mills, T, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4): 223-237.
19. Nelson, PK, Mathers BM, Cowie B et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet.* 2011, 378(9791): 571-583.
20. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA et al. The Contributions of Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections to Cirrhosis and Primary Liver Cancer Worldwide. *J Hepatol.* 2006: 529-538.
21. Rattananukrom C, Kitiyakara T. Comparison between using hepatocellular carcinoma (HCC) risk scores and the HCC national guideline to identify high-risk chronic hepatitis B patients for HCC surveillance in Thailand. *JGH Open.* 2022;19;6(6): 408-420.
22. Yi S-W, Choi J-S, Yi J-J et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer.* 2018 Jul 1;124(13): 2748-2757.
23. Sangiovanni, A, Prati GM, Fasani P et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43: 1303-1310.
24. Shi Z, Xiao Z, Hu L et al. The genetic association between type 2 diabetic and hepatocellular carcinomas. *Ann Transl Med.* 2020;8(6): 380.
25. Shiou-Hwei Yeh, Pei-Jer Chen. Gender Disparity of Hepatocellular Carcinoma: The Roles of Sex Hormones. *Oncology.* 2010;78(suppl 1): 172-179.
26. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019; 759-770.
27. WHO. Hepatitis B global report. WHO, 2022.
28. Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019; 99(5):314-323.
29. Yi SW, Choi JS, Yi JJ et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: a prospective cohort study in Korea. *Cancer.* 2018;124: 2748-2757.

✉ **Адрес за кореспонденция:**  
Д-р Никола Станчев  
e-mail: n.stanchev@abv.bg