

А.М. Бондаренко

«БІОХІМІЧНА» БІОПСІЯ ПЕЧІНКИ У ДІАГНОСТИЦІ ФІБРОЗУ І ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ (Частина II)

Центр діагностики і терапії інфекційних хвороб, ОКЗ «Криворізька інфекційна лікарня № 1»,
м. Кривий Ріг

*Присвячується світлої пам'яті проф., д.мед.н.
Бичкової Варвари Іванівни*

Розкрито способи виконання найбільш популярних у нашій країні неінвазивних фібротестів, які є повноцінною альтернативою пункційній біопсії печінки. Математичні формули для такого розрахунку у нашій країні досі «закриті», що пояснюється комерційним використанням цих тестів, а отже формульні розрахунки є запатентованим авторським правом і становлять так звану «комерційну таємницю». Однак усі матеріали отримані з відкритих англомовних джерел, а тому їх використання абсолютно законне і не порушує нічиїх прав. Зазначені прості математичні формули дозволяють навіть самим пацієнтам самостійно, використовуючи дані лабораторних досліджень, розрахувати результати неінвазивних фібротестів.

Ключові слова: неінвазивні фібротести, математичний розрахунок.

Тести Fibrometers

Одним з найбільш цікавих і «загадкових» неінвазивних методів оцінки фіброзу печінки є так зване «сімейство» тестів – Fibrometers [1, 21-23]. Fibrometers – це група неінвазивних гематологічних тестів, що застосовуються для оцінки ступеня фіброзу та цирозу печінки [1, 22-24]. Ці тести – тести другої генерації, що використовують біомаркери, розроблені в 2005 р. Вони були створені, базуючись на даних багаторічних досліджень і математичного алгоритму (первинних тестів), розробленого ще в 1997 р. [1, 22]. Для створення Fibrometers були використані біомаркерні показники: 1056 хворих ВГС; 255 хворих ВГВ; 272 пацієнтів з ко-інфекцією ВГС+ВІЛ; 95 хворих АХП і 235 хворих на неалкогольний жировий гепатоз печінки (ЖГП), або НАХП. «Загадкова» ця група тестів тим, що претендуючи на високу і навіть виняткову вірогідність і чутливість, ми не можемо

скористатися результатами авторських досліджень і самостійно переконатися в їх достовірності. Так, у своїх публікаціях розробники відкрито публікують формули для розрахунку, але в той же час не приводять цифрових інтервальних показників для їх інтерпретації, що фактично не дозволяє реально оцінити отримані розрахункові показники і реально скористатися результатами опублікованих досліджень. Швидше за все, причиною цього є те, що ці тести мають комерційне значення і захищені авторськими правами.

Тим не менш, ця група тестів дозволяє використовувати диференційований незалежний підхід для оцінки фіброзу окремо при таких хронічних захворюваннях печінки: ВГ, в першу чергу при ВГС, а також при ВГВ і ко-інфекції ВГС+ВІЛ; АХП; НАХП. Істотною відмінністю цього «сімейства» від інших тестів є можливість оцінки не тільки ступеня фіброзу, але і його обсягу (за термінологією розробників, «поля» фіброзу). Таким чином, Fibrometers включає в себе 4 незалежних тести, дає можливість оцінки ступеня і поширеності фіброзу при 5 нозологічних формах. У кожній з цих груп експертна система Fibrometers дозволяє одночасно оцінювати наявність і ступінь фіброзу печінки, а також діагностувати або виключити наявність цирозу печінки – по 2 тести на кожен групу (сумарно 6 тестів). При розрахунку показників для кожної групи використовуються окремі індекси. Автори стверджують, що практично у 100 % хворих на ВГС використання Fibrometers має один з найвищих рівнів діагностичної значущості, дозволяючи виключити наявність фіброзу і цирозу печінки [1]. Розробники ілюструють високу вірогідність Fibrometers не тільки при ВГВ і ВГС, а й при ко-інфекції ВІЛ + ВГС.

Також, на думку розробників, діагностична цінність Fibrometers на 90 % вище, ніж у «звичайних» гематологічних фібротестів, а при ВГС – дозволяє з достовірністю, рівною 90 %, диференцію-

вати ступінь фіброзу печінки у наступних інтервалах: F0-F1; F1-F2; F1-F3; F1-F4 (відповідно до шкали Metavir). У порівнянні з біопсією і сонологічним дослідженням (УЗД) печінки, рівень повторюваності і відтворення Fibrometers виявився істотно вищим.

При використанні додаткових показників Fibrometers дають можливість з діагностичною точністю, рівною 93 %, виявляти цироз печінки різної етіології. Так, при ВГС такий імовірнісний показник дорівнює 100 %, а при АХП і ЖГП розрахункові показники дозволяють діагностувати значний фіброз (F3-F4) з імовірністю відповідно 96 та 94 %. В індексах поширеності фіброзу (ПФ) при ВГ (ПФ-ВГ) та при АХП (ПФ-АЧП) рівень кореляції між розрахунковим (за даними формул) і вимірним (гістологічним) показником ступеня фіброзу за шкалою Metavir склав відповідно 0,809 і 0,922, що свідчить про їх високий прямий і сильний взаємозв'язок, а також високу вірогідність вказаних індексів.

Слід також вказати і на обмеження сімейства Fibrometers для окремих груп хворих: діти; вагітні; хворі гострими ВГ; пацієнти із захворюваннями печінки іншої етіології, виключаючи ВГ, АХП, НАХП і їх міксти; хворі з нирковою недостатністю. Обмежене також використання цих тестів для динамічної оцінки ефективності терапії в період лікування хворих.

Для розрахунку показників Fibrometers необхідні наступні гематологічні біохімічні показники: рівень тромбоцитів; протромбіновий індекс; рівні активності АСТ, γ -ГТП; рівні α_2 -МГ і гіалуронової кислоти; рівень сечовини, білірубину, а також показник віку.

Нижче наведені формули розрахунків деяких індексів «сімейства» Fibrometers, наведених у доступній літературі і посиланнях публікацій розробників на більш ранні роботи.

Формула розрахунку ступеня фіброзу з групи Fibrometers для хворих хронічними ВГ [1]:

$$\text{Fibrometers (ВГ)} = -0.007 \cdot \text{PLT} - 0,049 \cdot \text{PI} + 0,012 \cdot \text{AST} + 0,005 \cdot \alpha_2\text{M} + 0,021 \cdot \text{HA} - 0,270 \cdot \text{Urea} + 0,027 \cdot \text{Age} + 3,718$$

Формула розрахунку ступеня фіброзу з групи Fibrometers для хворих з АХП [1]:

$$\text{Fibrometers (АХП)} = -0,169 \cdot \text{PI} + 0,015 \cdot \alpha_2\text{M} + 0,032 \cdot \text{HA} - 0,14 \cdot \text{Age} + 16,541$$

Формула розрахунку індексу із групи Fibrometers для оцінки об'єму фіброзу (поширення фіброзу (ПФ) для хворих хронічними ВГ [1]:

$$\text{Fibrometers (ПФ-ВГ)} = 0,015 \cdot \text{HA} + 0,091 \cdot \text{bilirubin} - 1,666 \cdot \text{apo-A1} + 0,034 \cdot \text{GGT} + 3,037 \cdot \text{GAPRI} + 9,491$$

Формула розрахунку індексу із групи Fibrometers для оцінки об'єму фіброзу (поширення фіброзу (ПФ) для хворих з АХП [1]:

$$\text{Fibrometers (ПФ-АХП)} = 0,09 \cdot \text{HA} + 0,005 \cdot \alpha_2\text{M} - 0,009 \cdot \text{PLT} - 0,017 \cdot \text{HAPRI} + 2,166$$

де: **PLT** – рівень тромбоцитів у крові у $10^9/\text{л}$; **PI** – протромбіновий індекс у %; **AST** – рівень активності АСТ у МО/л; **GGT** – рівень активності γ -ГТП у МО/л; **$\alpha_2\text{M}$** – рівень α_2 -МГ у мг/100 мл; **HA** – рівень гіалуронової кислоти у мкг/л; **Urea** – рівень сечовини у мМ/л; **bilirubin** – рівень загального білірубину у мМ/л; **apo-A1** – рівень АПО-А1 у г/л; **Age** – вік у роках, а також **GAPRI** = $(\text{GGT}/\text{PLT}) \cdot 100$ та **HAPRI** = $(\text{HA}/\text{PI}) \cdot 100$. Наведені сироваткові рівні показників.

У доступних джерелах літератури [23] і на комерційному сайті розробників в Росії (www.fibrometer.ru) вдалося знайти орієнтовні інтервальні розрахункові показники для індексів, що дозволяють оцінити ступінь фіброзу при ВГ, АХП і НАХП. Вони наведені нижче.

Так, рівень інтегрального індексу фіброзу в сімействі ФіброМетр в інтервалі 0-0,192 відповідає стадії фіброзу F0-F1, від 0,192 до 0,5 – стадії F1-F2, від $\geq 0,5$ до 0,853 – F1-F3 і від $\geq 0,853$ до 1 – F2-F4 відповідно.

Сьогодні родина тестів Fibrometers, що складається з більш ніж 10 незалежних тестів (комерційна група «Universite Angers», Франція, P.Cales зі співавт.), на ринку медичних послуг в країнах Європи і в пострадянському просторі становить вагому конкуренцію групі також французьких тестів – FibroTest (комерційна група BioPredictive, Франція, T. Poynard зі співавт.). Цікаво те, що розробники цих методів оцінки фіброзу приховують формули розрахунку показників, а автори Fibrometers тільки нещодавно оприлюднили орієнтовні шкали оцінки розрахункових показників. Сьогодні «арсенал» Fibrometers, за аналогією з FibroTest, складається з 3 груп тестів – ФіброМетр А, S і V. ФіброМетр А, S і V – дозволяють оцінити ступінь і поширення фіброзу відповідно у хворих – з алкогольною хворобою печінки (тест А), жировим гепатозом або стеатозом (тест S), а також у хворих на вірусні гепатити В, С, D та мікст ВГ+ВІЛ (тест V). Крім цього, також за аналогією з FibroTest, і ФіброМетр V представлений 3-ма тестами, що дозволяють оцінити: ступінь фіброзу – власне ФіброМетр; наявність значного фіброзу або ци-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

розу печінки – ЦірроМетр; ступінь некро-запального процесу в печінці – ІнфлаМетр (або індекс гістологічної активності (ІГА) запалення).

Необхідно відзначити, що оцінна цифрова шкала для всіх тестів сімейства ФіброМетр укладається в інтервал від 0 (мінімум) до 1 (максимум) і розрахунковий оціночний показник округлюється до 2-го знака після коми.

Для власне ФіброМетр з групи ФіброМетр-V оціночна шкала має такі інтервальні показники для оцінки стадії фіброзу, згідно шкали Metavir: інтервал 0-0,14 відповідає стадії фіброзу F0/1; від $\leq 0,14$ до 0,17 – стадії F1; від $\geq 0,17$ до 0,56 – стадії F1-F2; від $\geq 0,56$ до 0,72 – стадії F2±1; від $\geq 0,72$ до 0,87 – стадії F2/3; від $\geq 0,87$ до 0,97 – стадії F3±1 і від $\geq 0,97$ до 1,0 – стадії F3/4 або власне цирозу печінки.

Для ЦірроМетр з групи ФіброМетр-V оціночна шкала має такі інтервальні показники: 0 – відповідає стадії фіброзу F0/1; від 0 до 0,035 – стадії F1/2; від $\geq 0,035$ до 0,13 – стадії F2±1; від $\geq 0,13$ до 0,3 – стадії F3±1; від $\geq 0,3$ до 0,77 – стадії F3-F4 і від $\geq 0,77$ до 1,0 – стадії F4 або цирозу. Необхідно особливо відзначити, що для цього тесту облік показників здійснюється тільки в разі перевищення розрахункового показника вище 0,3, тобто за наявності значного фіброзу зі стадією $\geq F3$. Крім цього, даний тест з урахуванням повної шкали від 0 до 1, але виражений у відсотках (тобто від 0 до 100 %, при множенні розрахункового показника на 100) дає інформацію про процентну ймовірність наявності у пацієнта цирозу печінки.

Для ІнфлаМетр з групи ФіброМетр-V оціночна шкала має такі інтервальні показники ІГА за шкалою Metavir: 0-0,275 – відповідає активності A0/1; від $\geq 0,275$ до 0,735 – A1/2 та інтервал від $\geq 0,735$ до 1,0 – A2/3.

У цій групі тестів при отриманні сумнівних або суперечливих результатів використовується і так звана «експертна система», інформації про яку, на жаль, у доступних джерелах знайти не вдалося.

Для хворих з хронічними ВГ були розроблені ще й додаткові тести – Фібро-Метр2G і ЦироМетр 2G та аналогічні тести серії 3G (так звані «просторові» тести), що відображають у відсотках обсяг фіброзної тканини до загальної маси печінкової паренхіми. Слід зазначити, що по суті розраховується не обсяг, а площа фіброзу, так як реальна первинна оцінка поширеності фіброзної тканини і її оцінка проводилася за гістологічними дослідженнями біоптатів печінки при світловій мікроскопії (еталонний тест), тобто в двохмірному просторі або одній площині. Орієнтовні формули

для розрахунку цих показників були наведені вище. Але вони були взяті з джерел більш ранніх досліджень, тому можуть істотно відрізнятись від сучасних формул розрахунків тестів серії 2G і 3G.

Оціночна шкала для показників ФіброМетр при АХП має такі інтервальні величини: інтервал від 0 до 0,08 відповідає стадії фіброзу F0; від $\geq 0,08$ до 0,17 – стадії F0/1; від $\geq 0,17$ до 0,58 – стадії F1/2; від $\geq 0,58$ до 0,96 – стадії F2/3 і від $\geq 0,96$ до 1,0 – стадії F4 або цирозу. Аналогічні показники тесту при НАХП були такими: інтервал від 0 до 0,01 відповідає стадії фіброзу F0; від $\geq 0,01$ до 0,22 – стадії F0/1; від $\geq 0,22$ до 0,61 – стадії F0-F2; від $\geq 0,61$ до 0,91 – стадії F2-F4 і від $\geq 0,91$ до 1,0 – цирозу.

При АХП і НАХП для оцінки поширеності фіброзу також були розроблені тести, названі АреаМетр, окремі розрахункові формули яких взяті з доступних джерел і наведені вище. Розрахункові показники АреаМетр при АХП і НАХП відображають у відсотках рівень або обсяг фіброзованої тканини від загальної маси печінкової паренхіми. Показники АреаМетр зазвичай коливаються від 3-4 до 52 % при АХП і від 2 до 42 % – при НАХП, а також побічно відображають стадію фіброзу. Так, при показниках тесту від 3 до 26 % при АХП стадія фіброзу може бути визначена в інтервалі від F0-F3 і при рівні показника АреаМетр більше 26 % – як цироз печінки. При НАХП показники тесту від 2 до 8 % свідчать про наявність у хворого фіброзу в стадії F0-F2, при рівні від ≥ 8 до 14 % – стадії F3/4, а при показниках від ≥ 14 до 42 % – цирозу.

Слід також зазначити, що розробники фібротестів, у тому числі і Фіброметр, не обійшли увагою метод оцінки стадії фіброзу Фіброскан, який став популярним і доступним для пацієнтів у розвинених країнах, включивши його як складовий компонент у своє сімейство тестів Фіброметр. Так з'явився ще один комбінований тест цього сімейства – «ФіброМетрСкан» [25]. Як і всі існуючі на сьогодні фібротести, ФіброМетрСкан є продуктом математичного регресійного аналізу, результат якого виражений у вигляді функції (формули) залежності розрахункових показників даних ФіброМетр і Фіброскана. Заявлена діагностична точність цього тесту складає 86,7 %.

Слід зазначити, що з Фіброскануванням вже комбінують різні фібротести і сьогодні вони стали досить поширеними [26, 27]. Відтворюваність результатів сімейства ФіброМетр складає більше 83 %. Площа під кривою залежності «чутливість-специфічність» (AUROC) для цієї групи тестів становить при значимому фіброзі (F2-F3) – 0,86, при

вираженому фіброзі (F3-F4) – 0,88 і при цирозі печінки – більше 0,9, що свідчить про високу інформативність і достовірність результатів даних досліджень, так як AUROC для абсолютного тесту наближається до 1,0.

Fibroscan

Одним із сучасних методів дослідження фіброзування печінки є еластометрія або еластографія [28-31]. По суті, цей метод є різновидом ультразвукового дослідження і дозволяє вимірювати акустичну щільність тканини протягом проникнення випромінюваної приладом акустичної хвилі. Однак, незважаючи на те, що фактично вимірюється щільність тканин, у цьому дослідженні її іменують еластичністю, розмірність якої умовно визначають в одиницях тиску – кілопаскалях (англ. kPa або укр. кПа). Стає очевидною плутанина. Слід також зазначити і те, що «сучасною» еластометрію можна назвати тільки дуже умовно, так як функцією вимірювання акустичної щільності органів були програмно оснащені УЗ-апарати зі звичайними датчиками ще 15 років тому, а в промисловості вимірювання щільності різних матеріалів за допомогою ультразвуку використовувалося ще в 70-х роках минулого століття. Можливо, автори еластометрії саме для обґрунтування «особливої новизни» перейменували акустичну щільність в еластичність, «призначивши» їй розмірність в одиницях тиску, а виробники створили спеціалізовані УЗ-апарати, які виконують тільки одну операцію – еластометрію. Крім цього, суперечить і вводить в оману також те, що чим вище за даними еластометрії показник еластичності – тим вище ступінь фіброзу. Саме це і парадоксально, так як чим вищий ступінь фіброзу, тим вища щільність печінки, що при цирозі досягає «хрящової» і навіть «кісткової» консистенції. Але об'єкт з високою щільністю за своїми фізичними властивостями не може володіти високою еластичністю. Фізична суть «пружності» – це здатність об'єкта або матеріалу відновлювати деформації, що виникли під дією механічних навантажень, після зняття такого навантаження. Тут вже має місце плутанина за суттю. Автори методу і виробники «УЗ-еластомерів» говорять про використання в методі і УЗ-сканері особливих УЗ «еластичних» хвиль, реєструючи швидкість проходження їх у біологічних тканинах, оцінюючи їх як еластичність. По суті, це звичайний процес фізичної залежності зміни швидкості поширення або відображення УЗ хвиль від щільності об'єкта, що опромінюється. Таким чином, фактично «еластичність»

при еластометрії печінки є ніщо інше, як акустична щільність органу, завуальована і «оновлена» до зовнішнього невпізнання! Крім цього, розробники методу і апаратів для еластометрії доповідають про створення принципово нових «спеціальних» датчиків, УЗ-апаратів і програмного забезпечення, що абсолютно не відповідає дійсності.

На захист авторів методу і виробників можна сказати таке. Фіброзна тканина, по суті, є конгломератом біополімерів (глікопротеїдів), і саме у полімерів однією з важливих характеристик є еластичність і пружність. Відповідно це властивості – сильно подовжуватися при розтягуванні або стискатися при стисненні, а потім приймати колишні розміри при знятті навантаження. У разі використання дослідження пружності ступінь механічного навантаження дійсно прийнято вимірювати в одиницях тиску кПа. Виробникам обладнання також простіше створити не багатоцільовий, а вузько-спеціалізований прилад зі спрощеним у зв'язку з цим мікропроцесорним блоком і більш простим програмним забезпеченням з обробки отриманого відбитого сигналу з його подальшою, також більш простою, інтерпретацією і візуалізацією. Проте слід особливо зазначити, що при об'єктивному істотному зниженні витрат на виробництво через ілюзорну і показну «новизну» вартість обладнання для еластометрії значно перевищує вартість багатоцільового УЗ-апарату, який при відповідному програмному забезпеченні може забезпечувати і еластометрію. Правда, останнім часом виробники поступово починають оснащувати звичайні УЗ-апарати і цією функцією.

Методика виконання еластометрії не вимагає від дослідника спеціальної підготовки і досить проста. Для дослідження використовують УЗ-датчики з середньою величиною амплітуди коливань ультразвуку та низькою частотою (2,5-3,5-5 МГц) [28-30]. Датчик-випромінювач поміщають в певні точки проекції печінки в міжреберних проміжках (позиціонування випромінювача-датчика проводять під візуальним контролем на моніторі по УЗ-візуалізації) – всього 10 точок і відповідно – 10 замірів [29, 31]. З отриманих результатів розраховують середній арифметичний показник у кПа. Далі визначають ступінь фіброзу печінки за шкалою Metavir, використовуючи інтервальну шкалу відповідності стадії фіброзу (F0-F4) показнику «еластичності».

Еластометрія дозволяє сумарно оцінити щільність печінкової тканини об'ємом близько

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

6 мм³, з глибиною дослідження від 2,5 до 6,5 см і діаметром тканинного «циліндра» або «стовпчика» в 1 см [2, 4, 31].

Для розмежування стадій фіброзу і цирозу отримані такі порогові значення еластичності: 5,8 кПа – граничний показник між стадіями F0 і F1; 7,2 кПа – між стадіями F1 і F2; 9,5 кПа – між стадіями F2 і F3 і 12, 5 кПа – між стадіями F3 і F4 (власне цирозом) [2].

Відповідно середні показники еластичності були такими: для стадії F0 за шкалою Metavir (у клінічно здорових осіб) – 3,5±0,5 кПа; для фіброзу F1 – 6,5±1,5 кПа; для F2 – 8,35±1,15 кПа; для F3 – 11,0±1,5 кПа і для F4 – 24,0±3,5 кПа [2, 4]. Слід зазначити, що при цирозі печінки рівень еластичності підвищувався до 35-40 і більше кПа, а при гепатоцелюлярній карциномі – до 70 кПа. Таким чином, діапазон змін еластичності коливається в дуже широких межах від 3,0 до 75 кПа [4]. З одного боку, це позитивний фактор, оскільки широкий діапазон дає можливість більш точного трактування за результатами тесту конкретних ступенів фіброзу, з другого боку, широкі інтервали значень показника знижують діагностичну точність і цінність тесту для діагностики конкретного ступеня фіброзу та стадії цирозу печінки.

За даними деяких авторів, діагностична точність (AUROC) фіброеластометрії за відсутності фіброзу (F0) складає 89 % (0,89), для ступеня фіброзу F1 – 88 % (0,88), для F2 – 92 % (0,92), для F3 – 92,5 % (0,92) і для F4 – 96 % (0,96) [2, 20]. Чутливість і специфічність фібросканування в середньому становлять для ранніх стадій фіброзу (F1) відповідно 66 і 83 %, а також взагалі неінформативні у 6 % хворих [20]. При більш виражених стадіях фіброзу чутливість і специфічність фібросканування істотно підвищується.

Наведені дані свідчать про те, що навіть виходячи з даних оцінної шкали і використовуючи для порівняння усереднених показників простий критерій Ст'юдента, стає очевидним – за даними еластометрії достовірно з високою ймовірністю можна або діагностувати цироз (стадію F4), або його виключити (стадії F0-F2). Це підтверджують і останні дослідження [2], що показують невисоку діагностичну значимість еластометрії при незначному фіброзі печінки.

Необхідно привести і дані оціночних характеристик фіброеластометрії, отримані при порівнянні методу з іншими неінвазивними тестами діагностики фіброзу і цирозу печінки [27]. Оцінка ступенів фіброзу наведена за шкалою Metavir. Так, для

стадій фіброзу ≥F1 (F1-F4) показники характеристик еластометрії були такими: рівень AUROC – 0,82; Se – 0,632; Sp – 0,857; Dp – 0,658; PV+ – 0,971; PV- – 0,235; LR+ – 4,42. Для стадій фіброзу ≥F2 (F2-F4) показники характеристик тесту склали: AUROC – 0,85; Se – 0,767; Sp – 0,83; Dp – 0,792; PV+ – 0,875; PV- – 0,696; LR+ – 4,51. Для стадій фіброзу ≥F3 (F3-F4) показники характеристик тесту склали: AUROC – 0,92; Se – 0,818; Sp – 0,828; Dp – 0,825; PV+ – 0,643; PV- – 0,923; LR+ – 4,75. Для стадії фіброзу F4 (цирозу) показники характеристик тесту склали: AUROC – 0,97; Se – 1,0!; Sp – 0,832; Dp – 0,85; PV+ – 0,419; PV- – 1,0!; LR+ – 5,94.

Наведені дані ще раз ілюструють, що найбільшу ефективність фіброеластометрія має тільки в разі діагностики та виключення вираженого фіброзу (F3-F4) і цирозу печінки (F4). Однак у цьому зв'язку слід зазначити, що ці ступені фіброзу вже мають досить чіткі клінічні прояви і фактично не потребують дорогих діагностичних і, тим більше, інструментальних досліджень.

Дійсно, неінвазивна сонологічна оцінка рівня, ступеня і стадії фіброзу печінки має істотні переваги, достатню простоту, але все ще вкрай високу і головне необґрунтовану вартість дослідження. Найголовнішою перевагою методу є його абсолютна безпека. Але використання тільки одного усередненого показника акустичної щільності («еластичності»), нехай багаторазово обробленого за допомогою методів варіаційної статистики, незважаючи на численні «доказові» публікації, які прирівнюють еластометрію за показниками точності і достовірності до гістологічної оцінки (еталонному або «золотому» стандарту), не може гарантувати її заявлену діагностичну цінність і ефективність. Тому об'єктивно еластометрія може використовуватися не як окремий, а лише як інформативний, але все ж додатковий метод діагностики фіброзу печінки навіть в структурі власне сонологічної діагностики. Дійсно, безсумнівною перевагою методу є можливість оцінити щільність печінкової тканини, а недоліком – висока вартість і необхідність апаратного забезпечення. Крім цього сьогодні, як було зазначено вище, еластометрія втрачає свою новизну і «незамінність», а значить втрачає комерційну значущість і цінність, і отже може вже широко застосовуватися, втілюючись у нових УЗ-апаратах у відновленні старої програмної функції визначення акустичної щільності тканини, але все ж наполегливо і необґрунтовано званої «сучасної» функцією «еластометрії». В котрий раз підтверджується народна мудрість – «нове

– це добре забуте старе», а в сучасному трактуванні – «добре приховуване старе»!

Слід також відзначити, що суттєвим обмеженням для фібросканування є ожиріння, стеатоз печінки та асцит. Однак, якщо асцит безпосередньо пов'язаний з патологією печінки, то проведення фактично будь-якого неінвазивного тесту фактично безглузде, так як власне асцит і є одним з провідних клінічних, фізикальних та інструментальних ознак цирозу печінки вже у стадії декомпенсації.

HCV-GenoFibrotest

Підводячи підсумок опису неінвазивних тестів «біохімічної» біопсії печінки, їх об'єктивних характеристик і практичної ефективності, необхідно згадати про триваючі пошуки створення математичних імовірнісних регресійних моделей, що дозволяють використати неінвазивні фібротести для прогнозування ефективності противірусної терапії ВГС. Так, зовсім недавно, у 2011 р. опубліковані результати дослідницької роботи, виконаної на базі декількох дослідницьких центрів (багатоцентрове дослідження), в якій описана така прогностична модель [32]. Слід особливо зазначити, що в цьому дослідженні прийняли участь і українські фахівці (Львівський і Харківський національні медичні університети та Українська медична стоматологічна академія). Авторським колективом, до складу якого увійшли автори вже відомих і описаних вище неінвазивних тестів FibroTest і ActiTest Т. Роупард і співробітники власника цих тестів фірми Biopredictive, був створений прогностичний тест HCV-GenoFibrotest [32].

В якості вихідних змінних величин тесту були використані показники: FibroTest і ActiTest; дані поліморфізму гена IL28B, гена синтезу інтерферону- λ -3 (індивідуального генотипу); дані генотипу збудника ВГС і вірусного «навантаження» (рівня віремії). У дослідженні були використані дані 236 хворих тільки хронічним ВГС, без ко-інфекції та супутньої патології, які вперше отримували антивірусну терапію, тільки комбіновану і тільки препаратами пегільованих інтерферонів з рибавирином. Результатом тесту була ймовірність формування у хворих на хронічний ВГС стійкої вірусологічної відповіді (Sustained virological response – SVR), що припускає повну відсутність віремії збудника ВГС до кінця терміну противірусної терапії і її відсутність через 6 місяців після закінчення лікування. З наведених даних видно, що в якості вихідних показників у тесті використані дані 6 біохімічних непрямих показників фіброзу і

некро-запальних змін в печінці (α 2-МГ, гаптоглобін, γ -ГТП, сумарний білірубін, АПО-А1, АЛТ) , а також вік і стать пацієнта. Формульні розрахунки FibroTest і ActiTest були наведені вище.

Загальновідомо, що структура, практично всі функції і реакції макроорганізму визначаються в першу чергу його індивідуальним геномом. Також відомо, що окремі гени і їх індивідуальна мінливість є достатньо «жорстким» прогностичним фактором, який визначає можливість, доцільність, небезпеку і, головне, ефективність багатьох лікарських препаратів, у тому числі і противірусних [33-36], що має сьогодні вже суто практичне застосування [36]. Так, відомо, що ген IL28B є біомаркером ефективності застосування інтерферонів, у тому числі пегільованих [33, 35, 36]. Тому вибір авторами в якості можливого прогностичного фактора поліморфізму саме цього гена був не випадковим. Автори тесту в якості вихідних показників використовували такі варіанти гена IL28B: СС; СТ та ТТ [32]. Слід зазначити, що розробники намагалися використовувати в тесті й інші генетичні біомаркери, такі як ген ITPA, що кодує синтез ферменту інозинтрифосфатази, і ген UGT1A1, що кодує фермент білірубін-уридин-дифосфат-глюкуронілтрансферазу. Низька активність цих генів (також обумовлена їх поліморфізмом) прямо пов'язана з гемолітичною анемією, індукованою прийомом рибавірину. Слід також зазначити, що з поліморфізмом гена UGT1A1 безпосередньо пов'язаний синдром і хвороба Жільбера (спадковою недостатністю глюкуронілтрансферази) [32, 37-39]. Однак, якщо в попередніх дослідженнях [38, 39] був виявлений вірогідний зв'язок генів ITPA і UGT1A1 з можливими ускладненнями і побічними ефектами використання антивірусної терапії (рибавірину), то результати досліджень, проведених авторами HCV-GenoFibrotest, достовірного зв'язку цих генів з ефективністю противірусної терапії не виявили [32]. У той же час розробники тесту в якості вихідних показників використовували рівень віремії і дані генотипу вірусу ВГС, які вже давно були визначені у багатьох дослідженнях як достовірні прогностичні показники ефективності етіотропної терапії ВГС [32, 33, 35, 37].

Таким чином, автори HCV-GenoFibrotest використовували свої попередні розробки, доповнивши їх новими вихідними показниками, логічно і достовірно пов'язаними з імовірною ефективністю противірусної терапії комбінацією пегільованих інтерферонів і рибавірину. Дослідники пока-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

зали, що всі 5 вихідних показників: генотип вірусу 2/3, наявність генотипу СС ІL28В (гомозиготний), рівень вірусного навантаження з прикордонної величиною більше і менше 600.000 МО/мл, показник FibroTest і ActiTest, мали виражений вірогідний зв'язок з рівнем імовірності формування у пацієнта стійкої вірусологічної відповіді (SVR) при проведенні антивірусної терапії. Так, шанси формування у пацієнта SVR в порядку зменшення склали (в дужках вказана ймовірність формування SVR): для вірусного генотипу 2/3 – 5,69 (85 %); для генотипу СС ІL28В – 4,84 (83 %); для низьких показників FibroTest (за відсутності фіброзу або помірної його виразності) – 4,2 (81 %); для ActiTest при високих показниках (вираженому некро-запальному процесі) – 3,89 (79,6 %) та для вірусного навантаження <600.000 МО/мл – 1,91 (65,6 %). У даному зв'язку необхідно нагадати, що «шанси події» і її ймовірність взаємопов'язані формулою $V = Sh/(1+Sh)$, де V – ймовірність події, а Sh – її шанси (формули та докладні пояснення наведені у рекомендованій книзі [14]). Таким чином, розрахувати ймовірність події (більш звичний і використовуваний показник) за її шансами абсолютно нескладно, що й було зроблено, а величини ймовірності, отримані з показників шансів, були вказані в дужках вище.

Нижче наведена оригінальна формула розрахунку ймовірнісного тесту HCV-GenoFibroTest – можливої ефективності етіотропної терапії ВГС [32].

HCV – GenoFibroTest = 0,1217 + 0,9324 • ActiTest – 1,1804 • FibroTest + 1,4587 • (Geno2/3=1) – 1,0435 • (IL28B=«CT») – 1,8742 • (IL28B=«TT») + 0,7389 • (Viral Load <600,000IU/mL=1)

де:

ActiTest – розрахована величина показника ActiTest;

FibroTest – розрахована величина показника FibroTest;

Geno2/3=1 – якщо генотип вірусу HCV 2 або 3, то у формулу підставляється – «1,0»;

Viral Load – якщо вірусне навантаження <600.000 МО/мл, то в цю частину формули підставляється – «1,0».

Відносно інших показників тесту необхідно особливо відзначити те, що при показниках: **Geno2/3**, відмінних від генотипу 2/3; **Viral Load**, якщо навантаження вище $\geq 600\ 000$ МО/мл; **IL28B=«CT»** і **IL28B=«TT»** – автори не привели ніяких даних! Тому абсолютно незрозуміло які величини 4-х зазначених показників необхідно вводити у формулу роз-

рахунку. Залишається тільки припустити, за аналогією з іншими неінвазивними тестами цих розроблювачів (FibroTest і ActiTest), що: якщо показник **Geno2/3**, відмінний від генотипу 2/3 (наприклад 1, 4, 5 або ін.), то у формулу підставляється замість зазначеної «1,0» – «0»; якщо показник **Viral Load** $\leq 600\ 000$ МО/мл, то у формулу підставляється замість зазначеної «1,0» – «0»; якщо генотип гена **IL28B CT**, то у формулу підставляється «1,0», якщо він відмінний від **CT** – то «0»; якщо генотип гена **IL28B TT**, то у формулу підставляється «1,0», якщо він відмінний від **TT** – то «0». Але варто також зазначити, що це тільки припущення, тому що автори тесту не наводять ніяких конкретних даних відносно зазначених показників. Навіть поверхневий аналіз (мінімальні розрахунки при введенні у формулу можливих величин) дає величини показників тесту, які виходять за інтервал 0-1,0 (негативні величини та величини, що значно перевищують 1,0).

Таким чином, автори тесту, можливо, свідомо приховують інформацію про нього, або це помилка при публікації. Однак, зважаючи на те, що HCV-GenoFibroTest разом з його вихідними показниками (FibroTest і ActiTest) використовуються з комерційною метою – найімовірніше перший варіант із двох зазначених вище.

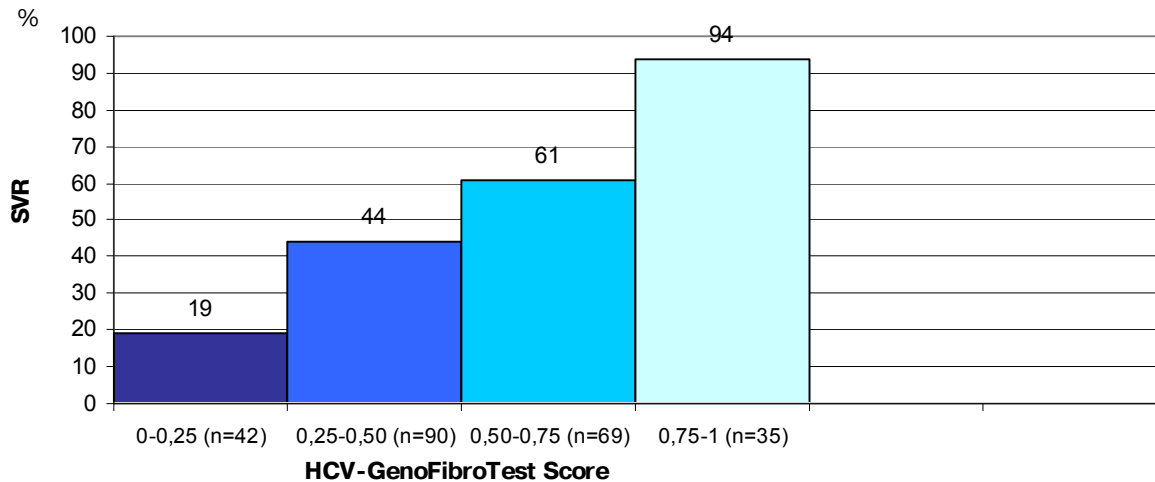
По даним публікації, оцінка результатів тесту проводиться в такий спосіб. Інтервал значень тесту змінюється в межах про 0 до 1,0. Так, для інтервалу значень тесту 0-0,25 імовірність майбутньої ефективності терапії або формування у хворого SVR дорівнює 19 %, відповідно для інтервалу значень тесту 0,25-0,5 – 44 %, для 0,5-0,75 – 61 % і для 0,75-1,0 – 94 %. Ілюстрація оцінки результатів тесту наведена на мал. 2.

Необхідно також привести і оціночні характеристики тесту. Так, AUROC тесту склала в середньому 0,743-0,753. Це досить добрий показник для такого багатокомпонентного ймовірнісного тесту, але все ж його рівень не досягає мінімально необхідного показника AUROC, рівного 0,8. У таблиці 2 наведені дані по чутливості, специфічності, прогностичній цінності позитивного та негативного результатів тесту для трьох точок-переривання.

Таблиця 2

Основні показники оціночних характеристик тесту «HCV-GenoFibroTest»

Cut off	Se %	Sp %	PV+ %	PV- %
0,2	98	18	56	87
0,5	61	64	70	64
0,66	36	92	83	57



Мал. 2. Відповідність значень HCV-GenoFibroTest імовірності формування у пацієнта стійкої вірусологічної відповіді (SVR) на терапію ПЕГ-ІНФ+рибавірин.

Графічний матеріал наведений по матеріалах: HCV-GenoFibrotest: A combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C / Jean-Marc Costa, Dmytro Telehin, Mona Munteanu et al. // Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology. – 2011. – Vol. 35, № 3. – P. 204-213, а також з Інтернет-ресурсу “Elsevier masson” (<http://www.em-consulte.com/en/article/285819> 25.05.2012)

Наведені дані свідчать про те, що, незважаючи на гостру потребу такого тесту, його основні показники не досягають оптимальних значень для практичного та широкого використання. Необхідно нагадати, що висока чутливість тесту дозволяє з високою імовірністю пророкувати негативний результат, а висока специфічність тесту навпаки – позитивний. Так, прогностична значимість негативного результату тесту ($Se - 98\%$ $PV- - 87\%$) дозволяють його ефективно використати в області значень тесту $\leq 0,2$, а отже з високою імовірністю прогнозувати низьку ефективність протівірусної терапії. Аналогічна ситуація і в області значень тесту $\geq 0,66$ ($Sp - 92\%$ і $PV+ - 83\%$), що дозволяє з високою імовірністю прогнозувати позитивний ефект антивірусної терапії, вираженої в імовірності формування у хворого SVR у відсотках. Також, виходячи з оцінних характеристик тесту в інтервалі його значень від 0,2 до 0,66 (0,2-0,66), його імовірнісні показники не можуть бути досить достовірними. Однак варто вказати, що автори тесту привели тільки три точки-переривання і при збільшенні їх числа невикористовуваний інтервал тесту може бути значно звужений. Також, виходячи з оцінної шкали тесту та з огляду на наведені вище дані, **найбільш ефективний тест може бути в інтервалі його значень 0-0,25 (низька ймовірність SVR, рівна 19 %) і 0,75-1,0 (висока ймовірність формування SVR, рівна 94 %).**

Незважаючи на прийнятну ефективність, практичну значимість описаної моделі, а також можливість використання її в Україні, все-таки варто вказати на чотири істотних недоліки цієї прогностичної моделі. *Перший* – це «закритість» моделі, тому що вона використовує як вихідні для розрахунків показники «закритих» тестів – FibroTest і ActiTest. *Другий* – висока вартість HCV-GenoFibrotest, що перевищує в деяких комерційних лабораторіях нашої країни 350 \$ США [40], що робить це дослідження практично недоступним для більшості хворих ВГС не тільки в Україні, але й у багатьох країнах пострадянського простору. Але також варто сказати, що ці два зазначених недоліки фактично переборні, тому що «закритість» цих тестів тільки видима й тому в даній роботі слово «закритість» у відношенні FibroTest, ActiTest і HCV-GenoFibrotest зазначено саме в лапках. Вище при опису FibroTest і ActiTest були зазначені їх формульні розрахунки, точні посилання на інформацію про ці формули у відкритих інформаційних джерелах, у тому числі й Інтернет-ресурсах [3, 15-19], що уможливило вільне некомерційне використання цих тестів, у тому числі й HCV-GenoFibrotest. **Таким чином, з врахуванням реальної та фактичної відкритості сьогодні цих тестів, і самі пацієнти індивідуально, і власноруч лікарі можуть використати у своїй практиці (без комерційної мети застосування!) за-**

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

значені вище тести абсолютно безкоштовно! Варто зазначити, що це абсолютно не порушує нічийх комерційних інтересів і не порушує ні українське, ні міжнародне законодавство, що захищає авторські права й права інтелектуальної власності.

З наведеного вище випливає те, що перші два недоліки тесту сьогодні цілком переборні. Але, на жаль, у комерційному секторі медицини в нашій країні сьогодні успішно користуються юридичною малограмотністю як пацієнтів, так і більшості лікарів, що дозволяє комерсантам від медицини одержувати досить високий прибуток і найчастіше робить медичну допомогу в цьому секторі медицини необґрунтовано дорогою, а отже й малодоступною.

Третім недоліком HCV-GenoFibrotest є його обмеженість у плані оцінки тільки ефективності терапії пегільованими інтерферонами (ПЕГ- α 2a і ПЕГ- α 2b) у комбінації з рибавірином. Інші види і стандарти етіотропної терапії ВГС у цьому тесті не можуть бути оцінені. Вони були просто виключені з дослідження [32]. *Четвертий недолік* тесту виявився самим серйозним. Незважаючи на те, що цей тест був створений в 2011 р., сьогодні він вже морально застарів, тому що і у США, і в Європі з'явився новий «потрійний» стандарт противірусної терапії ВГС, що припускає доповнення комбінації ПЕГ-інтерферонів з рибавірином інгібіторами вірусних протеаз – телапревіром (Telaprevir) або боцепревіром (Boceprevir) [41-45]! Так, ці інгібітори протеїнази були рекомендовані для використання в США FDA ще в травні 2011 р., а Європейським агентством по медикаментах (EMA) у липні 2011 р. [43, 44, 46]. Таким чином, HCV-GenoFibrotest не встигнувши з'явитися, вже втратив свою новизну і практичну значимість лише через кілька місяців після публікації. Можливо, розроблювачам у майбутньому вдасться модифікувати цей тест, тому що «біомаркерами» для оцінки прогностичної ефективності нових інгібіторів протеїнази є ген IL28B, що є «біомаркером» і для інтерферонів [37].

Незважаючи на всі недоліки тесту, він має й істотні позитивні якості. У першу чергу, він дозволяє одночасно визначати виразність фіброзу (FibroTest), активність некро-запальних змін у печінці (ActiTest) і оцінювати імовірність ефективності призначення противірусної терапії (властиво HCV-GenoFibrotest). Тестів, аналогічних HCV-GenoFibrotest, що дозволяють одночасно робити таку комплексну оцінку для конкретного пацієн-

та, сьогодні поки ще не існує. Крім цього слід зазначити, що HCV-GenoFibrotest – це перший крок у створенні в недалекому майбутньому комплексних прогностичних і імовірнісних неінвазивних тестів, що дозволяють моделювати взаємини двох біологічних об'єктів – сприйнятливої організму (хворого) і патогенного фактора (біологічних збудників різних захворювань, генетичних, токсичних, метаболічних і інших факторів, причин і провідних ланок патогенезу захворювання).

Аналіз наведених вище даних робить очевидним те, що останнім часом дослідниками розроблені десятки нових неінвазивних тестів для «біохімічної» біопсії печінки. Найближчим часом з'явиться ще більше число таких тестів, які використовують різні вихідні показники, що включають «прямі» і «непрямі» біохімічні показники, дані індивідуального геному пацієнта, вірусологічні показники, дані інструментальних і апаратних методів дослідження. Головним у цьому потоці діагностичних методів і методик є здатність і можливість лікаря розібратися в їх особливостях, дати їм об'єктивну оцінку та оцінити їх реальну практичну ефективність і достовірність. Крім цього, сучасний лікар повинен вільно використовувати математичний апарат досліджень і вільно застосовувати можливості сучасного програмного комп'ютерного забезпечення, що дозволяють вже сьогодні власне практикуючому лікарю самому створювати описані вище тести для неінвазивної діагностики фіброзу і цирозу печінки. Без таких навичок і вмій вже сьогодні звичайний практичний лікар не може претендувати на достатній рівень кваліфікації, який дозволяє надавати хворому медичну допомогу на сучасному рівні.

Як згадувалося раніше, у 2013 р. планується публікація монографії, практично повністю присвяченої сучасним неінвазивним методам «біохімічної» біопсії печінки, в якій є спеціальний розділ, присвячений самостійному створенню фібротестів за допомогою комп'ютерної програмної обробки даних з використанням регресійного аналізу. Крім цього необхідно зазначити, що використання матеріалів цієї статті абсолютно законне і не порушує нічийх прав й дозволить навіть самим пацієнтам самостійно, використовуючи дані своїх лабораторних досліджень, розрахувати результати зазначених вище неінвазивних фібротестів.

Література

1. FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis / [P. Cales, J. Boursier, F. Oberti et al.] // Gastroenterol. Clin. Biol. – 2008. –

Vol. 32. – P. 40-51.

2. Фабио Марра. Оценка прогрессирования фиброза у пациентов с гепатитом С. Белые ночи гепатологии / Фабио Марра. – М.: Elsevier, 2010. – 44 с. <http://health.elsevier.ru/attachments/wnh/pdf-rus-1-1/1.1.2.pdf> 05/01/2012

3. Liver biopsy. Ed. Hirokazu Takahashi. – Janeza Trdine 9, 51000 Rijeka, Croatia, 2011. – 414 p. [/http://www.intechopen.com/books/liver-biopsy](http://www.intechopen.com/books/liver-biopsy) 25.05.2012

4. Швец С.В. Современные неинвазивные методы диагностики печеночного фиброза / С.В. Швец // Семейна медицина. – 2008. – № 4. – С. 44-48.

5. A 21-year experience with major hemorrhage after percutaneous liver biopsy / D.B. McGill, J. Rakela, A.R. Zinsmeister, B.J. Ott // *Gastroenterology*. – 1990. – Vol. 99. – P. 1396-1400.

6. Liver biopsy. Its safety and complications as seen at a liver transplant center / D.H. Van Thiel, J.S. Gavaler, H. Wright, A. Tzakis // *Transplantation*. – 1993. – Vol. 55. – P. 1087-1090.

7. Бычкова В.И. Биохимические показатели соединительной ткани в диагностике начальной стадии цирроза печени / В.И. Бычкова, Б.М. Смирнов, Л.В. Лесничук // *Клин. лаб. диагностика*. – 2003. – № 1. – С. 10-14.

8. Баранова Н.П. Клинико-патогенетическое значение состояния метаболизма соединительной ткани при вирусных гепатитах и их исходах: автореф. дис... канд. мед. наук / Н.П. Баранова. – Киев, 1988. – 21 с.

9. Беседа И.Н. Клинико-патогенетическое и диагностическое значение метаболитов соединительной ткани при холестатической форме вирусного гепатита и его исходах: автореф. дис... канд. мед. наук / И.Н. Беседа. – Киев, 1992. – 24 с.

10. Смирнов В.В. Клініко-патогенетичне і діагностичне значення показників вільного оксипроліну та нейтральних ліпідів при вірусних хронічних гепатитах і цирозі печінки у дітей: автореф. дис... канд. мед. наук / В.В. Смирнов. – Київ, 1992. – 22 с.

11. Возианова Ж.И., Голубовская О.А. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С // *Журнал АМН України*. – 2007. – Т. 13, № 4. – С. 750-760.

12. Williams A.L. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis / A.L. Williams, J.H. Hoofnagle // *Gastroenterology*. – 1988. – Vol. 95. – P. 734-739.

13. De Ritis F. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the transaminase serum activities / F. De Ritis, M. Colotorti, G. Giusti // *Clin. Chim. Acta*. – 2006. – Vol. 369, N 2. – P. 148-152.

14. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер: пер. с англ. – М.: Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

15. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / [F. Imbert-Bismut, V. Ratziu, L. Pieroni et al.] // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 1069-1075.

16. Fibrotest-Actitest™: The Biochemical Marker of Liver Fibrosis – The Israeli Experience / [G. Morali, Y. Maor, R. Klar et al.] // *Isr. Med. Ass. J.* – 2007. – Vol. 9. – P. 588-591.

17. US patents № 6,631,330 B1 Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers G01N 33/68 (20060101); G06F 019/00; A61B 005/00, inventors: Thierry Poynard (Paris, FR), assignee: Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP) (Paris, FR), Appl. No.: 09/

687,459, Filed: october 13,2000, Date of patent: october 7, 2003. – 21 p.

18. FibroTest. From Wikipedia, the free encyclopedia // <http://en.wikipedia.org/wiki/FibroTest>. – 20/05/2012

19. US patents № 6,631,330 B1 Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers G01N 33/68 (20060101); G06F 019/00; A61B 005/00; inventors: Thierry Poynard (Paris, FR), assignee: Assistance Publique-Hopitaux de Paris (AP-HP) (Paris, FR), Appl. No.: 09/687,459, Filed: October 13, 2000, Date of patent: October 7, 2003 // <http://www.patentstorm.us/patents/6631330/fulltext.html>. – 20/05/2012

20. A new combination of blood test and Fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C / [Boursier J., De Ledinghen V., Zarski J. et al.] // *Am. J. Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 106. – P. 1255-1263.

21. Sheng-Di Wu. Staging of liver fibrosis in chronic hepatitis B patients with a composite predictive model: A comparative study / Sheng-Di Wu, Ji-Yao Wang, Lei Li // *World J. Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, N 4. – P. 501-507.

22. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / [P. Cales, F. Oberti, S. Michalak et al.] // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 42, N 6. – P. 1373-1381.

23. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C / [P. Cales, V. de Ledinghen, P. Halfon et al.] // *Liver International*. – 2008. – Vol. 28, N 10. – P. 1352-1362.

24. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis / [F. Oberti, E. Valsesia, C. Pilette et al.] // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 113. – P. 1609-1616.

25. The combination of a blood test and Fibroscan improves the non-invasive diagnosis of liver fibrosis / [J. Boursier, J. Vergniol, A. Sawadogo et al.] // *Liver International*. – 2009. – Vol. 29, N 10. – P. 1507-1515.

26. A new combination of blood test and Fibroscan for accurate non-invasive diagnosis of liver fibrosis stages in chronic hepatitis C / [J. Boursier, V. de Ledinghen, J.-P. Zarski et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – P. 1255-1263.

27. A new index for non-invasive assessment of liver fibrosis / [Naohiro Ichino, Keisuke Osakabe, Koji Suzuki et al.] // *World J. Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16, N 38. – P. 4809-4816.

28. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography / [M. Vin, J.A. Talwarlar, K.J. Glaser et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5. – P. 1207-1213.

29. Liver fibrosis noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index / [L. Huwart, C. Sempoux, N. Salameh et al.] // *Radiology*. – 2007. – Vol. 245, N 2. – P. 458-466.

30. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C / [S. Sherif, O. Cammel, D.W. Carey et al.] // *Hepatology*. – 2001. – Vol. 33, N 1. – P. 196-200.

31. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / [L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – V. 128, N 2. – P. 343-350.

32. HCV-GenoFibrotest: A combination of viral, liver and genomic (IL28b, ITPA, UGT1A1) biomarkers for predicting treatment response in patients with chronic hepatitis C / [J.-M. Costa, D. Telehin, M. Munteanu et al.] // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 35, N 3. – P. 204-213.

33. Бондаренко А.М. Лікування гепатиту С – фармакологічна лотерея? // *Інфекційні хвороби*. – 2009. – № 2. – С. 94-104.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

34. Бондаренко А.М. Перспективи розробки способів і засобів антивірусної терапії // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 4. – С. 87-101.

35. Бондаренко А.М. Векторні технології і біобезпека // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 3 (65). – С. 94-104.

36. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels / U.S. Food and Drug Administration.- www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm 01.06.2012

37. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus / [A.J. Thompson, A.J. Muir, M.S. Sulkowski et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, N 1. – P. 120-129.

38. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction / [A.J. Thompson, J. Fellay, K. Patel et al.] // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139, N 4. – P. 1181-1189.

39. Gilbert's syndrome and antiviral therapy of hepatitis C / [K. Deterding, K. Grungreiff, T.O. Lankisch et al.] // *Ann. Hepatol*. – 2009. – N 8. – P. 246-250.

40. СИНЭВО. Медицинская лаборатория. Перечень анализов. Киев и обл. // <http://www.synevo.ua/564,kiev-i-obl.htm> 01.06.2012

41. Pawlotsky J.M. The results of phase III clinical trials with Telaprevir and Boceprevir presented at the Liver Meeting 2010: a new standard of care for hepatitis C virus genotype 1 infection, but with issues still pending / J.M. Pawlotsky // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, N 3. – P. 746-754.

42. Combating the silent epidemic of viral hepatitis: Action plan for the prevention, care & treatment of viral hepatitis // United States Department of Health & Human Services. – 12 May, 2011. – 84 p.

43. FDA approves victrelis for hepatitis C // FDA news release. – May 13, 2011.- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm255390.htm> 01.06.2012

44. FDA approves incivek for hepatitis C // FDA news release. – May 23, 2011.- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm256299.htm> 01.06.2012

45. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis / [C.L. Cooper, E. Druyts, K. Thorlund et al.] // *Ther. Clin. Risk Management*. – 2012. – N 8. – P. 105-130.

46. Incivo. Telaprevir. Summary of opinion (initial authorisation) // Eur. Med. Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). – 21 July 2011. – 2 p.

«BIOCHEMICAL» LIVER BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS AND CIRRHOSIS

A.M. Bondarenko

SUMMARY. The methods of implementation of most popular in our country of noninvasive fibrotests, which are the valuable alternative of punction liver biopsy are exposed. Mathematical formulas for such calculation in our country until now «closed», that is explained the commercial use of these tests, and consequently calculations are the patented copyright and make the so-called «commercial secret». However got all materials are from the opened English-language sources, and that is why their use is absolutely legal and violates nobody rights. Marked simple mathematical formulas will allow even patients independently, using information of laboratory researches, to expect the results of noninvasive fibrotests.

Key words: noninvasive fibrotests, mathematical calculation.

Отримано 11.02.2013 р.

Закінчення. Початок статті у № 2(72)'2013.