

А.М. Бондаренко

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

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

*Присвячується світлій 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 нічийх прав. Зазначені прості математичні формули дозволяють навіть самим пацієнтам самостійно, використовуючи дані лабораторних досліджень, розрахувати результати неінвазивних фібротестів.

Ключові слова: неінвазивні фібротести, математичний розрахунок.

Рішення написати цю статтю було прийнято мною ще 2 роки тому на одній з конференцій, присвячених проблемам інфекційної патології, наприкінці 2010 року. Як і завжди, на конференції були представлені «рекламні» доповіді, одна з яких була присвячена неінвазивним методам діагностики фіброзу і цирозу печінки – так званим «фібротестам». Наприкінці доповіді була озвучена вартість одного з рекламованих і популярних ще й сьогодні фібротестів, яка складала біля 200-250 \$ США. На питання «Чому за останні кілька років ця ціна зросла з 50-70 \$ США до «озвученої» сьогодні ціни?» доповідач відповів, що це вартість «інтелектуальної» власності, яка існує у вигляді «охоронюваної» і «засекреченої» формули розрахунку тесту. Цей спосіб діагностики був цікавий тим, що давав можливість пацієнту виконати необхідні для даного тесту лабораторні дослідження у будь-якій лабораторії і переслати

«представникові» власника тесту тільки дані досліджень для розрахунку і одержання результатів цього тесту. Однак вартість тесту від цього знижувалася незначно і фактично, по суті, визначалася тільки вартістю властиво розрахунку! І сьогодні реальна вартість розрахунку результатів тесту по «закритій» формулі становить близько 80 % вартості самого тесту. Таким чином, ми одержували явну невідповідність реальної вартості тесту та його заявленої ціни. Але чи таким цінним та незамінним був цей тест? Чи є йому альтернатива з фактично безкоштовним етапом розрахунку результатів тесту? Чи дійсно є відкриті дані про формули «засекречених» необґрунтовано дорогих фібротестів? Як зробити ці фібротести максимально доступними для наших пацієнтів, більшість з яких в умовах капіталізації всіх сфер нашої діяльності є реально бідними людьми з українським рівнем прибутків?

Саме ці питання і змусили мене впритул зайнятися цією проблемою. Результатом цих дворічних досліджень стали ця стаття та монографія, присвячена «біохімічній» біопсії печінки, що повинна вийти вже у 2013 році.

Однією з найбільш важливих проблем гепатології є проблема фіброгенезу печінки, що сьогодні фактично ще не має належного рішення. Також повністю невирішеним залишається і аспект діагностики фіброзу та цирозу печінки, незважаючи на існуючу сьогодні сучасну потужну діагностичну базу та її можливості. Сучасні методи виявлення і оцінки ступеня фіброзу та стадії цирозу печінки можна умовно розділити на 2 категорії: інвазивні та неінвазивні. До *інвазивних* варто віднести, у першу чергу, «золотий стандарт» діагностики – пункційну біопсію печінки, а також додаткові методи діагностики: лапароскопію; черезпечінкову, або ретроградну, холангіографію; ангіографію судин печінки, у тому числі комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію органа з кон-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

трастуванням його судин. До *неінвазивних* належать: «біохімічна» біопсія печінки; сонологічні дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, у тому числі з доплерографією судин, а також різновид УЗД, що став сьогодні одним із «стандартів» діагностики фіброзу і цирозу печінки – фібросканування, що дозволяє, на думку його розробників і окремих дослідників, з високим ступенем вірогідності оцінювати рівень розвитку та стан сполучної тканини органа [1,2]; радіоізотопне (^{198}Au) дослідження поглинальної здатності печінки; комп'ютерна і магнітно-резонансна томографія (без контрастування судин). Особливе та лідируюче місце в цій групі займають «біохімічна» біопсія та фібросканування печінки, до яких останнім часом звернена пильна увага дослідників у галузі гепатології і які сьогодні активно досліджуються та розробляються.

Чим же обумовлений інтерес наукового та практичного секторів медицини саме до неінвазивних методів діагностики? Адже вже давно існує високоінформативний «золотий» стандарт – патоморфологічне дослідження зразків пункційної біопсії печінки. Цей метод дає нам унікальну інформацію про стан органа, дозволяючи виконати гістологічні, цитологічні, цитохімічні та імуноцитохімічні дослідження біоптату. Але чи все так «безхмарно»? Незважаючи на свої переваги, біопсія має й істотні *недоліки*: вимагає для виконання висококваліфікованого патоморфолога; для підвищення вірогідності результатів методу необхідне узяття біопсійних зразків з декількох ділянок печінки, що підвищує ризик серйозних ускладнень; має ускладнення у вигляді кровотеч, що нерідко вимагають згодом невідкладного порожнинного оперативного втручання; можливість летального результату внаслідок кровотечі; високий ступінь імовірності кровотечі у хворих із цирозом печінки, пов'язаний з порушенням її білково-синтетичної функції; психологічний бар'єр для пацієнта, тому що метод все-таки є оперативним втручанням; відсутність можливості проведення частого повторного динамічного дослідження. Варто також вказати, що до істотних недоліків необхідно віднести і відсутність єдиної уніфікованої шкали гістологічної оцінки ступеня фіброзу та стадії цирозу печінки. Так, у різних системах використовують різні градації оцінки фіброзу і цирозу – від F0-F4 до F0-F6. Крім цього, жодна з гістологічних систем не оцінює стадію цирозу.

Слід також навести цифрові показники побічних явищ і ускладнень при проведенні пунк-

ційної біопсії печінки. В одному з останніх видань, присвячених біопсії печінки [3], наведені наступні дані: больовий синдром – 0,056-22 %; кровотечі: у черевну порожнину – 0,03-0,7 %, внутрішньопечінкові та субкапсулярні – 0,059-23 %, у жовчовивідні шляхи – 0,059-0,2 %, у плевральну порожнину – 0,18-0,49 %; жовчний перитоніт – 0,03-0,22 %; сепсис і абсцеси печінки – 0,088 %; пневмоторакс або плеврит – 0,08-0,28 %; утворення артеріовенозного свища – 5,4 %; підшкірна емфізема – 0,014%; реакція на анестетики – 0,029 %; поломка голки – 0,02-0,059 %. Також варто привести частоту ускладнень при біопсії інших органів: легенів – 0,001-0,014 %; жовчного міхура – 0,034-0,117 %; нирок – 0,029-0,096 %; кишечнику – 0,0038-0,044 % [3]. Взагалі летальність при біопсії може змінюватися в межах 0,0088-0,3 % [3].

Особливу увагу варто приділити летальності. Вона фактично мізерна – 0,01-0,3 % [3-6], але все-таки за цими цифрами стоїть життя хворих. Крім цього, пункційну біопсію печінки з метою оцінки наявності та виразності фіброзу та цирозу печінки ніяк не можна віднести до розряду досліджень, проведених за життєвими показаннями, що сьогодні різко обмежує використання цього виду біопсії, незважаючи на всі її переваги як еталонного «золотого стандарту». Саме така ситуація в цей час істотно скоротила число біопсій печінки в практичному секторі гепатології. Забігаючи наперед, варто вказати, що власники комерційних фібротестів уміло використовують цю ситуацію у своїх цілях, пропонуючи пацієнтам вибір – або небезпечна біопсія, або нехай і дорогий, але абсолютно безпечний неінвазивний тест. Природно переважна більшість усвідомлено вибирає неінвазивний тест, будучи переконаними, що платять за свою безпеку.

Така «порожнеча» і нагальна потреба оцінки активності фіброгенезу печінки зробили вкрай актуальною проблему – розробку абсолютно безпечних, високоінформативних і вірогідних, універсальних, простих у виконанні та доступних за вартістю способів і методів для цієї оцінки. Одними з перших досліджень у цій області в СРСР і зокрема в Україні були роботи зав. кафедри інфекційних хвороб Дніпропетровського медичного інституту (ДМІ) проф., д.мед.н. Варвари Іванівни Бичкової, які активно проводилися в 80-х роках 20-го століття [7-10]. Проф. В.І. Бичкова була родоначальником створення біохімічних тестів для оцінки активності фіброгенезу, які згодом були названі

«фібротестами», а метод одержав назву «біохімічної» біопсії печінки. Проф. В.І. Бичкова у Дніпропетровську створила наукову школу, основним напрямком досліджень якої було вивчення процесів фіброгенезу печінки при гострих і хронічних формах вірусних гепатитів (ВГ), дослідження холестатичних форм ВГ, а також розробка методів їх діагностики і терапії. Як маркери фіброзу і цирозу печінки були використані продукти обміну сполучної тканини – амінокислота оксипролін (гідроксипролін) і глікозаміноглікани (ГАГ). Ця наукова школа активно розвивалася, але вже до кінця 80-х років минулого століття стараннями адміністрації ДМІ проф. В.І. Бичкова була не в змозі продовжувати роботу у вищому навчальному закладі (ВНЗ), її наукова школа була фактично позбавлена керівника, а дослідження цієї школи на базі ДМІ були поступово «згорнуті» під інші «пріоритетні» напрямки, які так і не дали будь-яких значимих результатів. Надалі дослідження проф. В.І. Бичкової в Україні були продовжені проф. Л.Л. Громашевською в Інституті епідеміології і інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського і вже позиціювалися як розробка способів і методів «біохімічної» біопсії печінки, а цей термін вже міцно ввійшов у клінічну практику [11]. Ці діагностичні тести мають ще не менш відому назву – фібротести. Вони різноманітні, використовують різні лабораторні показники і практично всі «претендують» на високу діагностичну точність і вірогідність. Сьогодні тільки «ледачий» дослідник в галузі гепатології не «створює» фібротестів, число яких неухильно росте, поступово наближаючись до цифри 100. Найбільш популярними фібротестами в нас є «безкоштовні» – тести «Forns», «APRI», «Дискримінантна рахункова шкала Bonacini» і комерційні тести – «Fibrotest», «Fibrometers» і «Fibroscan».

Одним з перших фібротестів, що використовуються в клінічній практиці, був створений ще в 1988 р. тест «AAR» або «AST/ALT-ratio» [12]. Тест вийшов дуже простим, доступним і фактично рутинним, тому що використав вже давно відомий показник Де Ритиса (АСТ/АЛТ) [13], але вже в зовсім іншій якості.

Аналіз сучасних фібротестів, що прийшли на зміну гістологічним дослідженням біопсійного матеріалу печінки, показує, що практично всі вони є продуктом емпіричного пошуку взаємозв'язку різних доступних для лабораторного дослідження біохімічних показників пацієнта (як правило, сироваткових) зі ступенем виразності фіброзу,

згідно з різними гістологічними шкалами або системами оцінки біоптатів печінки. Як правило, для цього використовують доступні, що стали вже звичайними, засоби комплексної програмної статистичної обробки даних, одним із яких є регресійний багатофакторний аналіз, що дозволяє в остаточному підсумку одержати рівняння регресії, яке описує залежність і взаємозалежність вихідних змінних даних з кінцевим результатом, вираженим математичними функціями різного ступеня складності. Це дозволяє за вихідними показниками, які вводяться в отримане математичне рівняння, з високою вірогідністю, достатньою для біологічних і медичних досліджень, одержувати в результаті розрахунків числовий показник, оцінюваний згодом як за абсолютним значенням, так і по інтервальної діагностичній шкалі (інтервальних показниках). Фактично в результаті зазначених вище досліджень одержують математичну формулу розрахунку (рівняння регресії) показника ступеня фіброзу (залежно від шкали гістологічної оцінки F0-F4 або F0-F6). Змінними в даних формулах є величини декількох різних показників (в основному біохімічних), що мають вірогідну кореляцію з гістологічною виразністю фіброзу.

Однак у більшості публікацій особливе місце приділяється не стільки власне опису самого діагностичного методу або тесту (нерідко з комерційних міркувань), а власне доказам і обґрунтуванню його вірогідності та діагностичної цінності порівняно з еталонним і аналогічними методами. Таким чином, автори методів або методик фактично **не розкривають по суті найважливішого – власне способів їх виконання**. Але в даній ситуації губиться логіка та реальна доказова база для оцінки ефективності і вірогідності запропонованих розроблювачами діагностичних тестів, тому що фактично зникає можливість відтворити ці методи як незалежними експертами, так і у звичайному практичному секторі медицини. Неможливість простого повторення методу для перевірки його «працездатності» виключає з його оцінки одну з основних складових – відтворюваність. Таким чином, «методика працює тільки в руках автора», що виключає можливість незалежної оцінки.

Розроблювачі фактично пропонують прийняти їхні методи та способи «на віру». Вони самі наводять дані про характеристики своїх діагностичних тестів, самі проводять порівняльний аналіз і самі ж оцінюють вірогідність отриманих результатів, оперуючи досить складним математичним апаратом статистичного аналізу. Слід особливо зазна-

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

чити, що більшість лікарів практичного сектора медицини найчастіше просто не розуміє, а отже вимушено приймає на віру запропоновану авторами або розроблювачами нерідко плутану доказову базу ефективності й вірогідності їх діагностичних тестів і методів. На жаль, більшість практикуючих лікарів, а нерідко й представники наукового сектора медицини, хоча й знають про «доказову медицину», але не маючи відповідної підготовки та знань, не можуть вільно орієнтуватися в масі статистичних показників, що характеризують ефективність, вірогідність і переваги запропонованого тесту, методу або способу, а отже, також не можуть вільно, усвідомлено і головне критично їх оцінювати.

Окремі аспекти основ доказової медицини сьогодні вже включені в навчальні програми деяких дисциплін у медичних ВНЗ [14], але незважаючи на це, рівень знань у цій області в практичному секторі медицини залишається ще абсолютно недостатнім. Найбільш повним і вдалим у плані простоти і доступності викладеного матеріалу є книга Р. Флетчера зі співавт. «Клінічна епідеміологія. Основи доказової медицини» [14]. Фактично цей навчальний посібник можна рекомендувати навіть непідготовленій людині, початківцю лікарю або досліднику. Повноцінну оцінку діагностичної ефективності тесту і його реальні можливості можна дати, тільки знаючи його основні характеристики. До основних, або базових, характеристик необхідно віднести: *чутливість (Se)*; *специфічність (Sp)*; *рівень несправжньопозитивних (FPR) і несправжньонегативних (FNR) результатів*; *прогностичну цінність позитивного (PV+) і негативного (PV-) результатів*; *відношення правдоподібності позитивного (LR+) і негативного (LR-) результатів*; *діагностичну точність тесту (Dp)*; *площу під кривою характеристики діагностичного тесту (AUROC)*. Рамки статті не дозволяють тут детально розглянути ці показники, але вони докладно описані у вищевказаній книзі [14]. Та все-таки необхідно вказати на числові значення окремих показників, рівень яких допоможе надалі оцінювати ефективність фібротестів. Найбільш знайомими і вагомими для практичного лікаря є показники: Se, Sp і Dp, рівень яких, як правило, не повинен бути нижче 80 %. Менш знайомим, але обов'язково присутнім в описі тесту, є показник AUROC, рівень якого також не повинен знижуватися нижче оцінки 0,8. Цей показник повністю залежить від співвідношення Se і Sp для певної «точки-переривання» (cut-off) значень результатів

тесту на *кривій або графіку залежності Se від Sp діагностичного тесту*. Немаловажне значення має і застосування тестів залежно від рівня Sp і Se. При високій Se тесту – збільшується рівень несправжньопозитивних результатів, а при високій Sp – рівень несправжньонегативних. Тому необхідний пошук компромісного рішення і місця тесту з високими показниками або специфічності, або чутливості. У даній ситуації доводиться усвідомлено жертвувати рівнем одного з показників – або Sp, або Se. Так, *високочутливі тести* найбільш інформативні не для постановки, а саме *для виключення діагнозу* (високо інформативні саме негативні результати високочутливого тесту). І навпаки, *високоспецифічні тести* найбільш інформативні та необхідні *для постановки або підтвердження діагнозу*.

Озброївшись даними про оцінні характеристики діагностичних тестів тепер можна безпосередньо перейти до розгляду власне самих фібротестів. Нижче будуть розглянуті найбільш популярні в нашій країні неінвазивні тести.

FibroTest

Одними з найпоширеніших і використовуваних на практиці неінвазивних фібротестів є група комерційних тестів *FibroTest* і *FibroMax*. Перший з них дозволяє оцінити стадію фіброзу за допомогою властиво *FibroTest*, а також за допомогою *ActiTest* – ступінь некро-запальних змін у печінці. Другий – *FibroMax* – містить у собі, крім *FibroTest* і *ActiTest*, ще 3 тести – *SteatoTest*, *AshTest* і *NashTest*. Так, *SteatoTest* дозволяє оцінити виразність жирової дистрофії при стеатогепатиті (стеатозі печінки), *AshTest* – оцінити виразність некро-запального процесу при алкогольній хворобі печінки і *NashTest* – виразність некро-запального процесу при стеатогепатиті неалкогольної етіології.

Необхідно відзначити, що раніше комбінація *FibroTest* і *ActiTest* була названа *FibroSURE*. Пізніше замість цієї комбінації був запропонований новий комплексний тест *FibroMax*. Вперше інформація про одному з перших тестів цього сімейства – *FibroTest* була опублікована в 2001 р. в американському журналі «Lancet» [15].

Як вихідні показники для цих тестів використовуються сироваткові рівні $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ), $\alpha 2$ -глобуліну, гаптоглобіну, γ -глобуліну, γ -ГТП, сумарного білірубіну, аполіпопротеїну-А1 (АПО-А1), АлАТ, а також вік і стать пацієнта. Для розрахунків можуть використовуватися шість або п'ять із восьми біохімічних показників, доповнені даними віку і статі пацієнта.

Тести цього сімейства були розроблені і запатентовані групою Т. Роунард зі співавт. в 1997-2004 рр. При розробці тесту авторами були використані дані обстеження 422 хворих на ВГС [16, 17]. Даних про формули розрахунку для групи тестів *FibroTest* і *FibroMax* у доступних інформаційних джерелах фактично немає. Сьогодні офіційно є тільки інформація про необхідний перелік досліджень та інтервальна оцінка показників у цій групі тестів. Особливістю цих тестів є їх «закритість», а отже відсутність вільного доступу до формульних розрахунків власне показників тестів. Швидше за все, це пояснюється комерційним використанням цих тестів, а отже формульні розрахунки є запатентованим авторським правом і становлять так звану «комерційну таємницю». Однак зазначимо, що, незважаючи на авторське право і захист формул розрахунку патентами декількох країн, а також відсутність публічних матеріалів в офіційних виданнях (у тому числі й у більшості електронних) про регресійну модель сімейства *Fibrotest*, сьогодні у всесвітній мережі Інтернет на британському сайті публічної вільної енциклопедії *Wikipedia*, на американському сайті *Patentstorm* і офіційному сайті американського патентного бюро *United State Patent and Trademark Office (USPTO, Бюро торговельних марок і патентів)* у відкритому доступі є інформація про формули розрахунку *Fibrotest* (<http://en.wikipedia.org/wiki/FibroTest>, <http://www.patentstorm.us/patents/6631330/fulltext.tml>, <http://www.uspto.gov>) [16-19]. Вони будуть наведені нижче. Необхідно відзначити, що незважаючи на універсальність і доступність *Wikipedia*, інформація про сімейство *FibroTest* на її російськомовному ресурсі *Википедия* (<http://ru.wikipedia.org>) – відсутня.

Крім цього, більш повну інформацію про *Fibrotest* можна вільно одержати із зазначеного вище сайту *Patentstorm*, де є можливість вільно ознайомитися практично з повнотекстовою версією американського патенту (*US patents № 6631330 Y1 Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers*), а також придбати її електронну версію всього за 18,95 \$ США. Також повні дані (повнотекстова або графічна версії) наведені у вільному доступі в американському патенті: «*US patents № 6631330 B1 Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers*» [17]. Із цим патентом також можна вільно ознайомитися та за необхідності безкоштовно одержати повнотекстову або графічну версію цю-

го патенту на Інтернет-ресурсі *USPTO* (<http://www.uspto.gov>).

Варто також зазначити, що власник прав на тест компанія «*Biopredictive*» звернулася із проханням до власника ресурсу *Wikipedia* ще у 2009 р. щодо видалення інформації про формулу *Fibrotest*. Але тому, що в *Wikipedia* формула не використовується в комерційних цілях і приводиться на сайті у зв'язку з посиланнями на інформаційні джерела, в яких відбиті дані про неінвазивні тести діагностики фіброзу, а також те, що інформація на даному сайті є абсолютно вільною і може також вільно коректуватися кожним з користувачів сайту, дані розрахункової формули рівняння регресії *Fibrotest* не були вилучені із зазначеного Інтернет-ресурсу, тому що ця інформація не порушувала юридичних і авторських прав власника *Fibrotest*. Необхідно вказати, що з відсутністю порушення авторських прав погодилися і власники *Fibrotest*, але мотивували своє наполегливе прохання тим, що діагностичний тест це не тільки формула, а також можливість «неправильного» використання формули користувачами *Wikipedia*, що може викликати помилки в діагностиці фіброзів і як наслідок цього привести до серйозних негативних наслідків для великої кількості хворих. Також «*Biopredictive*» посилається на свою публікацію (лист) в «*Clinical Chemistry*» 2005 «*Fibrosis biomarkers are not only a formula*» («*Біомаркери фіброзу – не тільки формула*», <http://www.clinchem.org/cgi/eletters/51/10/1867>). Аналогічне посилання є й на Ресурсі «*Biopredictive*» – *Poynard T., Ratziu V., Imbert-Bismut F., Munteanu M. Fibrosis biomarkers are not only a formula* (6 September 2005). *Electronic letter*. с тим же Інтернет-посиланням. Але на даному Ресурсі журналу «*Clinical Chemistry*» – ця публікація (електронний лист) відсутня. Це ще раз підтверджує, що публікація даних відкритого патенту «*US patents № 6631330 B1 Diagnosis method of inflammatory, fibrotic or cancerous disease using biochemical markers*» [17] з обов'язковим посиланням на першоджерело без комерційного використання даних патенту не порушує авторських прав власника цього патенту.

У даній роботі також немає комерційного використання формули *Fibrotest*, її дані приводяться з посиланням на вільні інформаційні джерела, пов'язані з тематикою роботи, що не тягне порушення авторських прав фірми *Biopredictive*.

Нижче наведені формули розрахунку ступеня фіброзу згідно *Fibrotest*.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Формула розрахунку ступеня фіброзу FibroTest, який використовує шість біохімічних показників, вік і стать:

Logistic function:

$$f1-b = 6,552 \cdot \log \alpha 2\text{-macroglobulin (g/l)} - 0,458 \cdot \alpha 2\text{-globulin (g/l)} + 1,113 \cdot \log \text{GGT (IU/l)} + 0,074 \cdot \gamma\text{-globulin (g/l)} + 0,0295 \cdot \text{Age (in years)} + 1,473 \cdot \log \text{Bilirubin (mmol/l)} - 0,979 \cdot \text{ApoA1 (g/l)} + 0,414 \cdot \text{Sex (female=0, male=1)} - 4,305$$

Формула розрахунку ступеня фіброзу FibroTest, який використовує п'ять біохімічних показників, вік і стать:

Logistic function:

$$f5 = 4,467 \cdot \log \alpha 2\text{-macroglobulin (g/l)} - 1,357 \cdot \log \text{Haptoglobin (g/l)} + 1,017 \cdot \log \text{GGT (IU/l)} + 0,0281 \cdot \text{Age (in years)} + 1,737 \cdot \log \text{Bilirubin (mmol/l)} - 1,184 \cdot \text{ApoA1 (g/l)} + 0,301 \cdot \text{Sex (female=0, male=1)} - 5,54,$$

де: $\alpha 2\text{-macroglobulin}$ – вміст $\alpha 2\text{-МГ}$ у сироватці крові у г/л;

Haptoglobin – вміст гаптоглобіну в сироватці крові у г/л;

$\alpha 2\text{-globulin}$ – вміст у сироватці крові $\alpha 2\text{-глобуліну}$ у г/л;

$\gamma\text{-globulin}$ – вміст у сироватці крові $\gamma\text{-глобуліну}$ у г/л;

GGT – сироватковий рівень $\gamma\text{-ГТП}$ у МО/л;

Bilirubin – сироватковий рівень загального білірубину у мкМ/л;

ApoA1 – рівень сироваткового АПО-А1 у г/л;

Age – вік пацієнта у роках;

Sex – стать пацієнта (якщо жіноча, у формулу підставляється – 0, якщо чоловіча – 1).

У рівнянні не вказана основа логарифму (log), але швидше за все, автори використали десятиковий логарифм (lg) [3].

Варто вказати, що для розрахунку показників цього фібротесту в основному застосовується функція **f5**, яка використовує п'ять біохімічних показників, вік і стать. Однак у зазначеному вище патенті існує ще п'ять формул розрахунку, що дозволяють оцінювати у конкретного пацієнта активність некро-запального процесу в печінці, ступені фіброзу, як окремо, так і одночасно. Слід також зазначити, що розроблювачами отримані рівняння регресії, що використовують більше 10 біохімічних маркерів плюс вік і стать. Так, у цій формулі використані показники $\alpha 2\text{-МГ}$, гаптоглобіну, альбуміну; $\alpha 1\text{-глобуліну}$, $\alpha 2\text{-глобуліну}$, $\beta 2\text{-глобуліну}$; $\gamma\text{-глобуліну}$, $\gamma\text{-ГТП}$, сумарного білірубину, АПО-А1 і АЛТ. Однак автори патенту самі вказують, що діагностична ефективність всіх рівнянь була приблизно однаковою, а тому використання великої кількості вихідних показників не має особливих переваг. Саме тому для оцінки фіброзу використовують функцію регресії з п'ятьма біохімічними показниками. Це більш доцільно з позиції зниження вартості та трудомісткості вихідних біохімічних показників, спрощує і прискорює розрахунки фібротесту. Рівняння регресії моделі **f5** відкрито опубліковано у відкритій пресі в книзі «Біопсія печінки», виданої в Хорватії [3], що також вільно доступна на ресурсі <http://www.intechopen.com/books/liver-biopsy> (25.05.2012). Відзначимо, що в цій публікації у главі 13 в зазначеній формулі функції FibroTest вказана основа логарифму – 10 (\log_{10}), а отже розробники тесту використали саме десятиковий логарифм (lg).

Нижче в таблиці 1 наведено дані оцінних характеристик Fibrotest за параметрами першоджерела [17].

Таблиця 1

Основні показники характеристик тесту оцінки ступеня фіброзу печінки – FibroTest

Cut-off function FibroTest	Se	Sp	LR	При поширеності фіброзу – 0 %		При поширеності фіброзу – 10 %		При поширеності фіброзу – 90 %	
				PV+	PV-	PV+	PV-	PV+	PV-
0,10	0,98	0,33	1,46	0,50	0,96	0,14	0,99	0,93	0,63
0,20	0,91	0,53	1,94	0,57	0,90	0,18	0,98	0,95	0,39
0,30	0,81	0,65	2,33	0,62	0,83	0,21	0,97	0,95	0,28
0,40	0,73	0,74	2,78	0,66	0,80	0,24	0,96	0,96	0,23
0,50	0,68	0,85	4,42	0,75	0,79	0,33	0,96	0,98	0,23
0,60	0,60	0,93	8,64	0,86	0,77	0,49	0,95	0,99	0,21
0,70	0,50	0,95	10,05	0,87	0,73	0,53	0,94	0,99	0,17
0,80	0,33	0,98	13,11	0,90	0,68	0,59	0,93	0,99	0,12
0,90	0,17	0,99	17,48	0,92	0,64	0,66	0,92	0,997	0,12

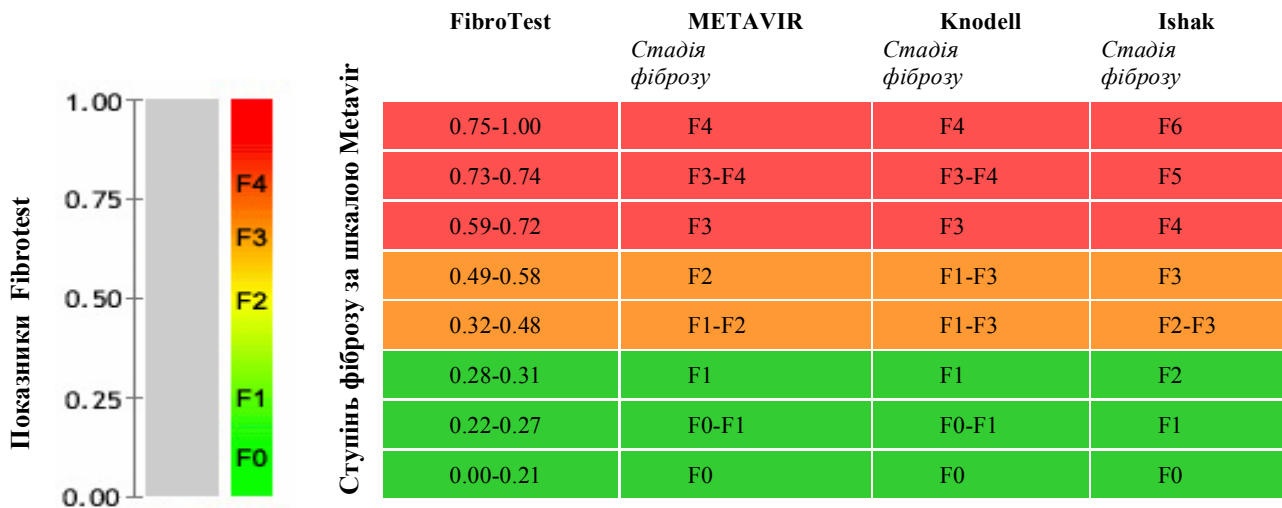
Примітка: дані характеристик наведено для регресійної моделі *f1-b*

Наведені в таблиці дані ілюструють досить високу діагностичну ефективність FibroTest, однак найбільшу цінність цей тест має при виявленні значного фіброзу та цирозу печінки. При діагностиці початкових ступенів фіброзу ефективність цього тесту не має суттєвих переваг перед аналогічними неінвазивними тестами, які використовують прямі та непрямі біохімічні показники фіброзу.

Нижче наведено інтервальні величини відповідності показників FibroTest ступеням фіброзу за шкалою Metavir, заявлені розробниками тесту: інтервал 0-0,21 відповідає ступеню фіброзу F0; 0,22-0,27 – F0-F1; 0,28-0,31 – F1; 0,32-0,48 – F1-F2; 0,49-0,58 – F2; 0,59-0,72 – F3; 0,73-0,74 – F3-F4 та 0,75-1,0 – F4 (мал. 1).

SteatoTest дозволяє оцінити ступінь активності (або виразності жирової інфільтрації печінки) при стеатозі печінки (жировому гепатозі) без обліку етіологічної причини хвороби або при поєднаному ураженні печінки. У той же час за даними AshTest

можна провести більш коректну оцінку таких змін конкретно – при алкогольній хворобі печінки (АХП), а за даними NashTest – при стеатозі печінки не алкогольної, а іншої метаболічної етіології (НАХП), наприклад, лікарської, діабетичної, гормональної, гіперліпідемічної та ін. Докладний опис останніх тестів досить важливий та цікавий, але, на жаль, не є предметом розгляду в даній роботі. Розроблювачі цієї групи тестів об'єднали всі п'ять раніше створених тестів FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest і AshTest в один – FibroMax. Сьогодні FibroMax базується на даних наступних лабораторних сироваткових показників: α 2-МГ; гаптоглобін; АПО-А1; загального білірубину; γ -ГТП; АЛТ; АСТ; тригліцеридів; загального холестерину; глюкози, а також даних тесту толерантності до глюкози. Інформація про SteatoTest, AshTest і NashTest сьогодні цілком доступна і може бути отримана з доступних джерел, у тому числі і на сайті розроблювачів FibroTest і FibroMax (www.biopredictive.com).



Мал. 1. Інтерпретація результатів FibroTest.

Відповідність показників тесту ступеням фіброзу за шкалою гістологічної оцінки Metavir (зліва).

Відповідність числових інтервальних показників тесту ступеням фіброзу за трьома основними шкалами гістологічної оцінки Metavir, Knodell и Ishak (справа)

Графічний матеріал наведений за матеріалами Інтернет-ресурсу компанії "BioPredictive"
(<http://www.biopredictive.com/intl/physician/physicians/fibrotest-for-hbv/>, 25.05.2012)

Незважаючи на прихованість формульних даних, відомі дані про чутливість і специфічність FibroTest при фіброзі з різним ступенем виразності. Так, для фіброзу F1 по системі Metavir чутливість і специфічність відповідно становлять 70 і 85 %, для F2 – 80 і 100 %, для F3 та F4 – 100 і 100 % [16, 20].

AUROC для FibroTest за даними розробника тесту складає 95 %. Для ActiTest показники чутливості та специфічності для рівня гістологічної активності за системою Metavir відповідно становлять: для A0 – 68 і 75%; для A1 – 83 і 82 %; для A2 – 87 і 88 % і для A3 – 98 і 97 % [16, 20].

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Інтервальні величини відповідності показників тесту ActiTest ступеню активності некро-запальних змін у печінці за шкалою Metavir, заявлені розробником тесту, мають наступну картину: інтервал 0-0,17 відповідає рівню некро-запальних змін A0; 0,18-0,29 – активності A0-A1; 0,30-0,36 – A1; 0,37-0,52 – A1-A2; 0,53-0,60 – A2; 0,61-0,62 – A2-A3; 0,63-1,00 – A3.

Описане вище сімейство тестів, розроблених Т. Poynard зі співавт., має цікаву комерційну особливість, яка полягає в тому, що результати тестів можна отримати, відправивши в лабораторію не зразки сироватки крові пацієнта, а тільки інформацію про рівень 6 сироваткових маркерів, зазначених вище. Таким чином, лабораторія може виконати тільки розрахунки показників тестів. Це досить зручно і оперативно, а також підвищує рівень достовірності результатів дослідження, так як клініцист може вибрати саме ту лабораторію, результатам якої він довіряє. Однак «закритість» цього сімейства тестів, при можливості вільного використання в клінічній практиці аналогічних, але «відкритих», тестів, які не поступаються за основними характеристиками тестам, запропонованим Т. Poynard з співавт., і розроблених з використанням аналогічних вихідних показників, методів статистичного аналізу і моделювання, сьогодні значно знизили інтерес до комерційних «закритих» тестів для неінвазивної діагностики фіброзу і цирозу печінки. Слід також особливо відмітити, що можливість самостійного створення таких неінвазивних тестів власне практикуючим клініцистом сьогодні вже абсолютно доступна.

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. – 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> 25.05.2012
4. Швец С.В. Современные неинвазивные методы диагностики печеночного фиброза / С.В. Швец // *Сімейна 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. Gavalier, 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. Диагностические возможности комплексного ультразвукового исследования печени у больных вирусным гепатитом С / Ж.И. Возианова, О.А. Голубовская // *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. 1957 / 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 Ledingham V., Zarski J. et al.] // *Am. J. Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 106. – P. 1255-1263.

«BIOCHEMICAL» LIVER BIOPSY IN DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS AND CIRRHOSIS (Part I)

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: *nonivasive fibrotests, mathematical calculation.*

Отримано 11.02.2013 р.

Продовження статті у № 3(73)'2013.

© Сотник Ю.О., Зайцев І.А., Сотник Ю.П., Латарцева Л.М., 2013
УДК 616-002.951-071:616.89-008.441.33-036.88

Ю.О. Сотник, І.А. Зайцев, Ю.П. Сотник, Л.М. Латарцева ПОМИЛКИ В ПОСТМОРТАЛЬНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПАРАГОНІМОЗУ В ІН'ЄКЦІЙНИХ НАРКОМАНІВ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького,
Донецьке обласне бюро судово-медичної експертизи

Диференційна діагностика дисемінованих уражень легень дуже складна і є актуальною проблемою як для клініцистів, так і для морфологів. У матеріалах статті представлені дані щодо запобігання помилкам при постмортальній діагностиці парагонімозу.

Ключові слова: *ін'єкційна наркоманія, парагонізм, легеневий гранулематоз, тальк.*

У статті, опублікованій групою авторів Донецького обласного бюро судово-медичної експертизи у збірці «Питання судової медицини та експертної практики» у 2010 р. [1], було повідомлено про виявлення 2 випадків легеневої форми парагонімозу у мешканців м. Донецька. У наступні роки (2011-20012 рр.) парагонізм легень був виявлений ще у 10 пацієнтів, які підлягали судово-медичній експертизі. Цю патологію в жодному випадку не було діагностовано за життя хворих і на секції. Діагноз був виставлений з урахуванням мікроскопічної картини автопсійного матеріалу легень раптово померлих 10 чоловіків і 2 жінок у

віці від 18 до 34 років. Із числа раптово померлих, які підлягали судово-медичній експертизі, 2 людини померли на вулиці, 2 – раптово вдома, 8 – у лікувальних установах у перші години після ушпиталення, в тому числі 2 – у приймальному покої при наростаючих явищах легенево-серцевої недостатності. Померлим у лікувальних установах були виставлені клінічні діагнози: гостре отруєння невстановленою речовиною (4 випадки), кома нез'ясованої етіології (2), двобічна негоспітальна пневмонія. Анамнез розвитку захворювання у всіх випадках був невідомим і зібрати його через тяжкість стану при ушпиталенні було неможливо. У направленнях на судово-медичне дослідження шляхом інформації, отриманої оперативно-слідчим шляхом, було зазначено, що ці особи при житті тривалий час вживали внутрішньовенно наркотичні препарати, а у двох із них при житті було діагностовано ВІЛ-інфекцію.

При дослідженні трупів було виявлено виражене венозне повнокров'я органів, набряк легень