

УДК 616.36-002.17-073/076

Є.С. Сірчак, О.І. Петричко, М.М. Івачевський, Е.Й. Архій, В.І. Русин

**НЕІНВАЗИВНІ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ФІБРОЗУ ПЕЧІНКИ***Ужгородський національний університет, медичний факультет*

Наведено діагностичні можливості використання неінвазивних методів визначення стадій фіброзу у 52 хворих з хронічним дифузним ураженням печінки. Спеціально розроблені формули (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) із використанням біохімічних маркерів фіброзу печінки є альтернативним, неінвазивним, доступним методом діагностики вираженого фіброзу та цирозу печінки.

**Ключові слова:** спеціальні неінвазивні тести, дихальний тест, стадії фіброзу.

Діагностика і лікування хронічних дифузних захворювань печінки представляє одну з найбільш актуальних проблем сучасної гепатології. Основний шлях прогресування цих захворювань – розвиток послідовних стадій фіброзу з формуванням на кінцевих етапах цирозу і раку печінки [3].

Фіброгенез в печінці – це універсальний патофізіологічний процес у відповідь на її пошкодження, що характеризується надмірним відкладенням екстрацелюлярного матриксу в результаті збільшення синтезу його компонентів і зменшення швидкості їх руйнування. Розвиток фіброзу супроводжується накопиченням і відкладенням колагену I, III, IV типів, ламініну, фібронектину, глікозаміногліканів, протеогліканів, еластину і т.д. в просторі Дісе, що призводить до утворення сполучнотканинної мембрани в стінці внутрішньодолькових венозних капілярів [2]. Печінковий фіброз – основа для розвитку портальної гіпертензії, варикозного розширення вен стравоходу та шлунка, асцити і печінкової недостатності. Оцінка ступені печінкового фіброзу важливо по декільком причинам: для визначення прогнозу хронічного ураження печінки, для відбору пацієнтів для специфічного (етіотропного) лікування та можливої трансплантації печінки [4].

Раннє виявлення і уточнення стадії фіброзу дозволяє своєчасно призначити терапію, направлену на зменшення його прогресування. Кількісні показники важкості і швидкості прогресування фіброзу – найважливіший клінічний параметр, визначення якого має вирішальні значення для вибору правильної терапії і для моніторингу її ефективності.

«Золотим стандартом» в діагностиці фібро-

зу залишається біопсія печінки. Проте біопсія печінки як метод оцінки фіброзу має серйозні обмеження, обумовлені наступними причинами:

1) відсутність нормативних документів, регламентуючих проведення даної маніпуляції;

2) значні розбіжності результатів у різних біоптатах, отриманих з одного і того ж органу при визначенні стадії фіброзу, які можуть досягати 40%;

3) висока внутрішньо- та міжпатологічна варіабельність результатів;

4) нестача кваліфікованих спеціалістів, здатних об'єктивно описати і дати кількісну оцінку гістологічних ознак;

5) інвазивний характер процедури з потенційним ризиком розвитку ускладнень, що пов'язані з досвідом лікаря, який проводить біопсію;

6) часті відмови пацієнтів від біопсії у зв'язку із страхом перед її проведенням (біль у місці проколу або в місці розрізу і побічні ефекти анестезії заставляють до 1/3 хворих уникнути біопсії, що призводить до сповільнення прийняття рішення про початок етіотропного лікування та продовження термінів госпіталізації пацієнтів);

7) можливі ускладнення – від незначних (біля 30% пацієнтів відчують біль), до важких (включаючи смертність приблизно у 0,03% випадків) [5].

Тому, останнім часом стали застосовуватися неінвазивні методи діагностики фіброзу (по аналізах крові, за допомогою апарату Fibroscan та з використанням дихальних тестів з C<sup>13</sup>-метацетином (C<sup>13</sup>-МДТ) та C<sup>13</sup>-амінопірином). Найпростіші тести для діагностики цирозу не вимагають складних підрахунків – наприклад,

альбумін менше 35 г/л, тромбоцити менше за 140 Г/л, співвідношення АСТ/АЛТ більше 1 (для гепатиту С) [10]. Проте, такі прості тести не завжди володіють високою чутливістю, можливий помилковий результат. Тому, дуже бажано використовувати тести по спеціально розроблених формулах (Forns, FibroTest FIB-4, FibroIndex та ін.). Для отримання точних результатів потрібно виключити прийом ліків, які можуть впливати на лабораторні показники. Дані тести разом з результатами інших неінвазивних методів досліджень (дихальні тести) у багатьох випадках дають можливість обійтися без біопсії. Потрібно використовувати декілька тестів, щоб підвищити вірогідність точного визначення стадії захворювання. Тобто, наприклад, якщо дихальний тест і всі тести по аналізах крові надають незначну вірогідність вираженого фіброзу, біопсії можна уникнути. Проте, слід пам'ятати, що достовірність тестів по аналізах крові значно нижче за достовірність біопсії. Якщо результати значень того або іншого тесту не потрапляє в заданий діапазон, висновки про ступінь фіброзу зробити не можна – для уточнення потрібна біопсія печінки. Результати тестів повинні інтерпретуватися у поєднанні з іншими лабораторно-інструментальними методами підтвердження діагнозу у кожного конкретного пацієнта.

**Мета роботи** – провести порівняльний аналіз використання неінвазивних методів діагностики стадій фіброзу печінки за допомогою спеціально розроблених тестів та дихального  $C^{13}$ -метацетинового тесту у хворих з хронічним дифузним ураженням печінки.

### Матеріал та методи

Під нашим спостереженням знаходилося 52 хворих на цироз печінки (ЦП), які лікувалися в гастроентерологічному та хірургічному відділеннях Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А.Новака м. Ужгорода. Серед 52 обстежених хворих чоловіків було 34 (65%), віком  $49,6 \pm 4,2$  років, жінок було – 18 (35%), віком  $45,6 \pm 5,5$  років.

Контрольну групу склали 10 фактично здорових осіб (співпрацівники та студенти медичного факультету Ужгородського національного університету), віком від 19 до 56 років, середній вік складав  $38,2 \pm 1,8$  років. Серед них чоловіків було 4 (40%), жінок – 6 (60%).

Діагноз ЦП виставлявся з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) та інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, ФЕГДС верхніх відділів шлунково-кишкового тракту).

Для визначення ступеня фіброзу у обстежених хворих використовували наступні спеціально розроблені тести [6, 7, 9, 10]:

1. *Тест Forns*. У формулі використовуються наступні параметри: холестерин, тромбоцити,  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), вік.

Формула розрахунку:  $Forns = 7,811 - 3,131 \times \ln(\text{тромбоцити}) + 0,781 \times \ln(\text{ГГТП}) + 3,467 \times \ln(\text{вік}) - 0,014 \times (\text{холестерин, мг/дл}) / 0,026$

Значення менше 4,2 відповідає відсутності фіброзу з вірогідністю до 96%.

2. *Тест FibroIndex*. Використовуються наступні параметри: тромбоцити, АСТ,  $\gamma$ -глобулін.

Формула розрахунку:  $FibroIndex = 1,738 - 0,0064 \times \text{тромбоцити (103/мм}^3) + 0,005 \times \text{АСТ (Од/л)} + 0,463 \times \gamma\text{-глобулін (г/дл)}$

Якщо значення менше 1,25, то вірогідність відсутності фіброзу близько 87%. Якщо значення більше 2,25, то вірогідність фіброзу близько 90%.

3. *Тест FIB-4*. Використовуються параметри: вік, АСТ, АЛТ, тромбоцити.

Формула розрахунку:  $FIB-4 = \text{вік (років)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоцити (Г/л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$

Якщо значення менше 1,45, то вірогідність наявності фіброзу мала (біля 90%). Якщо значення більше 3,25, то вірогідність наявності фіброзу велика (біля 90%).

4. *Тест APRI*. Використовуються тільки два параметри – АСТ і кількість тромбоцитів.

Формула розрахунку:  $APRI = \text{АСТ} \times 100 / ((\text{верхня межа норми АСТ}) \times \text{тромбоцити (Г/л)})$

Якщо значення більше 1,0, то вірогідність наявності фіброзу велика, якщо менше 0,5 – то вірогідність наявності фіброзу мала.

5. *Тест HALT-C*. Оцінюється вірогідність вже сформованого цирозу печінки. Використовуються наступні параметри: тромбоцити, АСТ, АЛТ, протромбіновий час (МНО). Тест заснован на тому, що прогресування фіброзу і збільшення портального тиску пов'язані із зниженням синтезу тромбопоетину гепато-

цитами, підвищеним секвеструванням тромбоцитів в селезенці і з зниженням кліренсу АСТ.

Формула розрахунку:  $\text{logodds (predicting cirrhosis)} = -5,56 - 0,0089 \times \text{тромбоцити (103/мм}^3) + 1,26 \times \text{АСТ / АЛТ} + 5,27 \times \text{протромбіновий час (МНО)}$ .

Імовірність наявності цирозу =  $\exp(\text{logodds}) / (1 + \exp(\text{logodds}))$

6. *Тест MDA*. Використовуються наступні параметри: альбумін, тромбоцити, лужна фосфатаза (ЛФ), АЛТ, АСТ.

Формула розрахунку:  $\text{MDA} = [\text{альбумін (г/л)} \times 0,3 + \text{тромбоцити (Г/л)} \times 0,05] - [\text{ЛФ (ОД/л)} \times 0,014 + (\text{АСТ/АЛТ}) \times 6 + 14]$

Вірогідність наявності цирозу печінки висока (біля 90%), якщо значення менше 0. Якщо значення більше 0, то велика вірогідність відсутності цирозу (біля 90%).

7. *Тест GUCI*. Використовуються параме-

три: протромбіновий час (МНО), тромбоцити, АСТ.

Формула розрахунку:  $\text{GUCI} = \text{АСТ} / (\text{верхня межа норми АСТ}) \times (\text{протромбіновий час}) \times 100 / \text{тромбоциты (Г/л)}$

Якщо значення менше 1, вірогідність наявності цирозу мала (близько 20%).

8. *Тест FPI*. Дозволяє оцінити вірогідність вираженого фіброзу. Особливістю тесту є використання у формулі індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР. Нормальним вважається показник НОМА-ІР менше двох (по деяким даним, менше трьох). Підвищення значення цього індексу корелює з більш вираженим ураженням печінки.

Індекс інсулінорезистентності розраховується по формулі  $\text{НОМА-ІР} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{інсулін (мкОд/мл)} / 22,5$ .

Глюкозу та інсулін для цього тесту треба здавати одночасно. Використовуються наступні параметри: АСТ, холестерин, глюкоза,

Таблиця 1.

Тест PGA, бали для підрахунку

Параметри	Значення показників	Число балів
Збільшення ПЧ, сек (або%)	< 1 секунди (або $\geq 80\%$ )	0
	1 – 1,99 секунди (або 70 – 79%)	1
	2 – 2,99 секунди (або 60 – 69%)	2
	3 – 3,99 секунди (або 50 – 59%)	3
	> 3,99 секунди (або < 50%)	4
ГГТП, Од/л	< 20 Од/л	0
	20 – 49 Од/л	1
	50 – 99 Од/л	2
	100 – 199 Од/л	3
	$\geq 200$ Од/л	4
аполіпопротеїн А1, мг/дл	$\geq 200$ мг/дл	0
	175-199 мг/дл	1
	150-174 мг/дл	2
	125-149 мг/дл	3
	< 125 мг/дл	4

Таблиця 2.

Кореляція індексу PGA з ураженням печінки

Індекс PGA	Вірогідність наявності мінімальних змін або норма	Вірогідність наявності гепатиту або фіброзу	Вірогідність цирозу
0 – 2	83 – 93%	7 – 17%	0%
3 – 5	60 – 61%	31%	8 – 9%
6 – 8	23 – 27%	26 – 27%	46 – 51%
9 – 12	0%	14 – 21%	79 – 86%

інсулін, вік, вживання алкоголю в минулому.

Формула розрахунку:  $FPI = \exp(\log\text{odds}) / (1 + \exp(\log\text{odds}))$

В даному випадку  $\log\text{odds} = -10,929 + 1,827 \times \ln(\text{ACT}) + 0,081 \times \text{вік} + 0,768 \times (\text{вживання алкоголю } 0-2) + 0,385 \times \text{НОМА-IR} - 0,447 \times \text{холестерин (ммоль/л)}$

Вживання алкоголю в минулому:

0 балів – < 10 грамів на добу;

1 бал – 10-40 грам на добу;

2 бали – > 40 грамів на добу.

Якщо індекс FPI менше 0,2, вірогідність значного фіброзу мала, якщо більше 0,8 – велика.

9. *Тест PGA*. Використовуються наступні параметри: протромбіновий час (ПЧ),  $\gamma$ -глутамілтранспептидаза (ГГТП), аполіпропротеїн А1. Для розрахунку треба підрахувати загальне число балів по наступній схемі (табл. 1.):

Результат індексу PGA визначається як сума балів по трьох параметрах. Мінімальний бал – 0, максимальний – 12. Результат індексу корелює із ступенем фіброзу, більший бал відповідає більшому ураженню печінки (табл. 2.).

10. *Тест PGAA*. Є вдосконаленим варіантом тесту PGA. Використовуються наступні параметри: протромбіновий час, ГГТП, аполіпропротеїн А1,  $\alpha_2$ -макроглобулін. Для розрахунку треба підрахувати загальне число балів по наступній схемі (табл. 3.):

Результати індексу PGAA визначають як сума балів по чотирьом параметрам. Мінімальний бал – 0, максимальний – 16. Результат значення корелює із ступенем фіброзу, більший бал відповідає більшому ураженню печінки (табл. 4.).

Індекс PGAA  $\geq 7$  має чутливість 89% і спе-

цифічність 79% для діагностики цирозу печінки.

Для визначення ступеня ураження печінки також всім хворим проводили  $C^{13}$ -МДТ. Принцип методу полягає в тому, що  $C^{13}$ -метацетин в печінці підлягає ферментативному деметилюванню і декарбоксилуванню при взаємодії мікросомальних ферментів цитохрома P450. Кінцевим продуктом метаболізму  $C^{13}$ -метацетина є  $^{13}CO_2$ , інтенсивність елімінації якого через легені і дозволяє робити висновок про функціональний стан мікросомальних ензимних систем гепатоцитів. Під час проведення тесту отримуємо 10 дихальних проб: вихідну, до прийому тестового сніданку (75 мг  $C^{13}$ -метацетина, який розчинювали у 200 мл фруктового чаю без цукру, температура якого складала 35-40°C), та ще 6 проб на протязі першого часу (по одній кожні 10 хвилин) і 3 проби – на протязі другого часу (по одній кожні 20 хвилин). Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Результати, отримані при аналізі, представлені у графічній формі. Висновки про наявність або відсутність порушень функції печінки робиться на основі співвідношення кривої сумарної концентрації  $^{13}CO_2$  до виходу 120 хвилин дослідження із кривими, які отримані при обслідуванні здорових добровольців, що відображають верхню і нижню границі норми.

У хворих із печінковою недостатністю сумарна концентрація  $^{13}CO_2$  суттєво знижена на протязі всього дослідження. Оцінка результатів за даною методикою наведено у таблиці 5.

Чутливість і специфічність  $C^{13}$ -МДТ досить висока і складає більше 99% [8].

### Результати та обговорення

Клінічно у 100% хворих виявили ознаки ас-

Таблиця 3.

## Тест PGAA, бали для підрахунку

Параметри	Значення показників	Число балів
Збільшення ПЧ, %	> 80%	0
	70 – 79%	1
	60 – 69%	2
	50 – 59%	3
	< 50%	4
ГГТП, Од/л	< 20 Од/л	0
	20 – 49 Од/л	1
	50 – 99 Од/л	2
	100 – 199 Од/л	3
	≥ 200 Од/л	4
аполіпопротеїн А1, мг/дл	≥ 200 мг/дл	0
	175-199 мг/дл	1
	150-174 мг/дл	2
	125-149 мг/дл	3
	< 125 мг/дл	4
α2-макроглобулін, г/л	< 1,25 г/л	0
	1,25 – 1,74 г/л	1
	1,75 – 2,24 г/л	2
	2,25 – 2,74 г/л	3
	≥ 2,75 г/л	4

Таблиця 4.

## Кореляція індексу PGAA з ураженням печінки

Індекс PGAA	Вірогідність наявності мінімальних змін або норма	Вірогідність наявності гепатиту або фіброзу	Вірогідність цирозу
0 – 3	93%	7%	0%
4 – 7	69%	26%	5%
8 – 11	26%	28%	46%
12 – 16	0%	8%	92%

теновегетативного синдрому. Диспептичний синдром проявлявся відрижкою у 38 (73%) хворих, нудотою у 44 (85%) хворих, блювотою

у 19 (37%) хворих. Болі та важкість в правому підбері та епігастральній ділянці різної ступені вираженості спостерігали у 49 (94%) хво-

Таблиця 5.

Оцінка результатів C<sup>13</sup>-МДТ

Сумарна концентрація <sup>13</sup> CO <sub>2</sub> до 120 хвилини, %	MV <sub>max</sub> 40/ CUM40	Інтерпретація результатів
> 35%	1,20 or more	стимульована функція печінки
20-35%	0,80 to 1,20	нормальна функція печінки, маса функціонуючих гепатоцитів (МФГ) 100%
10-20%	0,25 to 0,50 (Child A)	помірне зниження функції печінки, МФГ 50-100%
2-10%	0,15 to 0,25 (Child B)	виражене зниження функції печінки, МФГ 20-50%
< 2%	0 to 0,15 (Child C)	важке зниження функції печінки, МФГ <20%

рих. Також у хворих спостерігали лабораторні ознаки холестатичного, цитолітичного та мезенхімо-запального синдромів.

Після проведення клініко-лабораторних обстежень, хворих на цироз печінки розподілили за класами важкості Child-Pugh, враховуючи рівень білірубину, альбуміну, протромбінового індексу та наявність або відсутність асцитів і печінкової енцефалопатії [1]. В клас А увійшло 16 (31%) хворих (стадія компенсації), в клас В – 22 (42%) хворих (стадія субкомпенсації), в клас С – 14 (27%) хворих (стадія декомпенсації).

При проведенні C<sup>13</sup>-МДТ отримали ідентичні результати, а саме, 16 хворих на ЦП віднесені до класу А по Child-Pugh, МФГ в цій групі хворих складала 55,4±3,2%. До класу В по Child-Pugh за даними дихального тесту було віднесено 22 пацієнтів на ЦП, а МФГ для них становила 43,0±7,2%. В клас С по Child-Pugh за даною методикою увійшло 14 хворих, МФГ складала 17,9±4,4%. Маса функціонуючих гепатоцитів для контрольної групи становило 92,8±4,7%. Результати наведені в таблиці 6.

Обстеженим хворим по спеціально розробленій комп'ютерній програмі проводили розрахунки по тестам для визначення стадій фіброзу, використовуючи для цього результати загальноприйнятих лабораторних методів обстеження: рівнів АСТ, АЛТ, тромбоцитів, протромбінового часу, холестерину, ГГТП, γ-глобуліну, альбуміну, лужної фосфатази, глюкози, інсуліну, аполіпропротеїни А1 та α2-макроглобуліну. Також враховували вік хворих та вживання алкоголю в минулому. Отримані результати по десятием вибраним тестам співставили з результатами C<sup>13</sup>-МДТ (табл. 7.).

Як видно із таблиці 7, у всіх випадках при використанні спеціальних тестів для визначення поширеності фіброзу, отримали результати, які свідчать про виражений процес фіброзоутворення в печінці. При співставленні результатів C<sup>13</sup>-МДТ, під час якого ми встановили належність хворих на ЦП до відповідних класів по Child-Pugh та визначили масу функціонуючих гепатоцитів у конкретного пацієнта, виявили закономірність збільшення результатів тестів відповідно до результатів ди-

Таблиця 6.

Визначення МФГ у хворих на цироз печінки за допомогою C<sup>13</sup>-МДТ

Розподіл хворих на цироз печінки по класам Child-Pugh	Маса функціонуючих гепатоцитів (%)
Клас А (n = 16)	55,4±3,2%
Клас В (n = 22)	43,0±7,2%
Клас С (n = 14)	17,9±4,4%
Контрольна група (n = 10)	92,8±4,7%

Таблиця 7.

Визначення стадій фіброзу у обстежених хворих по результатам спеціально розроблених тестів

Спеціальні тести для визначення стадій фіброзу	Результати тестів у хворих на ЦП			
	У групі в цілому	Залежно від стадії захворювання по класам Child-Pugh		
		Клас А	Клас В	Клас С
1. Forns	5,28±0,92	4,40±1,02	5,08±2,0	5,42±1,2
2. Fibroindex	3,12±1,36	2,61±0,4	2,96±1,2	3,20±0,98
3. Fib-4	4,18±2,28	3,56±0,9	4,08±2,3	4,25±1,85
4. APRI	1,92±0,56	1,33±0,64	1,88±0,7	2,02±1,08
5. HALT-C	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
6. MDA	-25,8±-1,5	-22,7±-2,14	-23,7±-2,3	-29,3±-0,56
7. GUCI	6,98±1,02	5,04±0,28	5,54±1,06	7,02±1,3
8. FPI	1,34±0,82	1,01±0,9	1,29±1,2	1,40±0,5
9. PGA	12±8	12±6	13±5	14±4
10. PGAA	15±4	13±7	15±2	16±2

хальних тестів. А саме, при стадії компенсації цирозу печінки (клас А за Child-Pugh) отримали найменші показники математичних тестів, які збільшувались у хворих на ЦП класу В та С за Child-Pugh.

Отже, біохімічні маркери печінкового фіброзу являються альтернативою біопсії у зв'язку їх неінвазивністю, доступністю і точністю у хворих з вираженим фіброзом та цирозом печінки. Порівнюючи результати тестів (Forns, FibroIndex, Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) виявили у всіх випадках схожі результати по визначенню стадій фіброзу: всі обстежені хворі мали показники, що характеризують ступінь вираженого фіброзу та цирозу печінки.

Високоінформативний  $C^{13}$ -МДТ являється безпечним неінвазивним методом визначення стадій цирозу печінки. Але використання даного методу в повсякденній медичній практиці обмежена у зв'язку із малою доступністю інфрачервоного аналізатора, який наявний тільки у великих медичних центрах України. Результати наших досліджень дозволяють робити висновок про те, що альтернатив-

ним методом неінвазивної діагностики ефективності лікування хворих на ЦП може бути комп'ютерна система оцінки стадій фіброзу із використанням спеціально розроблених математичних тестів на основі біохімічних показників сироватки крові.

### Висновки

1.  $C^{13}$ -МДТ та спеціальні тести на основі біохімічних показників крові являються неінвазивним, безпечним методом діагностики фіброзу та цирозу печінки у хворих з хронічним дифузним ураженням печінки.

2. Спеціальні тести для визначення фіброзу можуть використовуватися для оцінки ефективності проведеної терапії та визначення приналежності хворих до відповідних класів за Child-Pugh.

### НЕИНВАЗИВНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

*Е.С. Сирчак, О.И. Петричко, М.М. Ивачевский, Э.И. Архий, В.И. Русин*

Представлены диагностические возможности использования неинвазивных методов определения стадий фиброза у 52 больных с хроническим диффузным поражением печени. Специально разрабо-

танные формулы (Forns, FibroIndex Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) с использованием биохимических маркеров фиброза печени являются альтернативным, неинвазивным, доступным методом диагностики выраженного фиброза и цирроза печени.

**Ключевые слова:** специальные неинвазивные тесты, дыхательный тест, стадии фиброза.

#### NONINVASIVE METHODS OF DIAGNOSTICS OF LIVER FIBROSIS

*E.S. Sirchak, O.I. Petrichko, M.M. Ivachevskij, E.J. Arhij, V.I. Rusin*

Diagnostic possibilities of the use of noninvasive methods of determination of stages of fibrosis at 52 patients with the chronic diffuse defeat of liver are represented. The specially developed formulas (Forns, FibroIndex Fib-4, APRI, HALT-C, MDA, GUCI, PGA, PGAA, FPI) with the use of biochemical markers of liver fibrosis are the alternative, noninvasive, accessible method of diagnostics of expressed of fibrosis and liver cirrhosis.

**Key words:** special noninvasive tests, respiratory test, stages of fibrosis.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Декомпенсований цирроз печінки / В.І. Русин, В.О. Сипливий, А.В. Русин [та інш.]. – Ужгород: – 2006. – 229 с.
2. Павлов Ч.С. Как оценить и уменьшить риск фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с хронической инфекцией вирусами гепатитов В и С / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – Т. 17., № 5. – С. 16-23.
3. Современные методы ранней диагностики фиброза печени / Ч.С. Павлов, В.Б. Золоторевский, В.Т. Ивашкин [и др.] // Клин. Мед. – 2005. – Т. 83., № 12. – С. 58-60.
4. Швец С.В. Современные неинвазивные методы диагностики печеночного фиброза / С.В. Швец // Семейная медицина. – 2008. – № 4. – С. 44-48.
5. Bedossa P. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C / P. Bedossa, D. Dargere, V. Paradis // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 1449-1457.
6. Comparison and validation of simple noninvasive tests for prediction of fibrosis in chronic hepatitis C / C. Lackner, G. Struber, B. Liegl [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 1376-1382.
7. The clinical utility of biomarkers and the nonalcoholic steatohepatitis CRN liver biopsy scoring system in patients with nonalcoholic fatty liver disease / R. Malik, M. Chang, K. Bhaskar [et al.] // J. Gastroenterology, Hepatology. – 2009. – Vol. 24 (4). – P. 564-568.
8. <sup>13</sup>C-methacetin breath test for monitoring hepatic function in cirrhotic patients before and after liver transplantation / D. Petrolati, G. Festi, L. De Berardinis [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2003. – P. 785-790.
9. Noninvasive estimation of liver fibrosis and response to interferon therapy by a serum fibrogenesis marker, YKL-40, in patients with HCV-associated liver disease / Y. Saitou, K. Shiraki, Y. Yamanaka [et al.] // World J. Gastroenterology. – 2005. – Vol. 11. – P. 476-481.
10. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C.T. Wai, J.K. Greenon, R.J. Fontana [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 38. – P. 518-526.

Стаття надійшла 09.06.2011