

^{1,2}Wiesław Kryczka, ³Magdalena Chrapek, ¹Dorota Zarębska-Michaluk

OCENA PRZYDATNOŚCI KOMBINACJI WYBRANYCH PARAMETRÓW
KLINICZNO-DEMOGRAFICZNYCH W PRZEWIDYWANIU STOPNIA
ZAAWANSOWANIA WŁÓKNIENIA WĄTROBY U CHORYCH
Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C

¹Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach
Ordynator Oddziału: Wiesław Kryczka

²Instytut Kształcenia Medycznego, Akademia Świętokrzyska w Kielcach

³Zakład Rachunku Prawdopodobieństwa i Statystyki Matematycznej Instytutu
Matematyki, Akademia Świętokrzyska w Kielcach
Kierownik: R. Bobryk

Praca przedstawia model matematyczny wykorzystujący powszechnie używane w praktyce klinicznej parametry, w oparciu o który możliwe jest bezinwazyjne rozróżnianie między łagodnym i zaawansowanym włóknieniem wątroby u ponad połowy chorych z nieleczonym przeciwwirusowo przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

Słowa kluczowe: przewlekłe zapalenie wątroby typu C, włóknienie wątroby, parametry kliniczno-demograficzne

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, clinical and demographic parameters

WSTĘP

W połowie lat 90. wprowadzono jednoznaczne oddzielenie oceny stopnia włóknienia (*staging*) od aktywności zmian martwiczo-zapalnych (*grading*) w przewlekłym zapaleniu wątroby (1). Postęp choroby w przewlekłym zapaleniu wątroby typu C (PZWC) określa się stopniem *staging* (2) i biopsja wątroby ma tu decydujące znaczenie zarówno w prognozowaniu, jak i decyzji o podjęciu leczenia przeciwwirusowego (3-5). Jednak coraz częściej zwraca się uwagę na inwazyjność tego zabiegu i ryzyko powikłań, obecność przeciwwskazań u pewnej grupy chorych, nieadekwatność oceny pobranej próbki tkanki wątrobowej do zmian w całym narządzie, jak również występujące rozbieżności w ocenach poszczególnych patologów. Obszerny przegląd kontrowersji na temat biopsji wątroby przedstawił ostatnio *Friedman* (5).

Równoległe do pojawiania się tych wątpliwości, podejmowane były próby nieinwazyjnego szacowania włóknienia wątroby. Jednym z głównych kierunków tych badań, nadal aktualnych, jest poszukiwanie korelacji pomiędzy różnymi surowiczymi markerami włóknienia, a stopniem jego zaawansowania w PZWC. W polskim piśmiennictwie obszernie omówienie aspektów patofizjologicznych i klinicznych związanych z tym zagadnieniem

przedstawili *Bardadin* (6) i *Lebensztejn* (7,8). Innym obiecującym kierunkiem poszukiwań w ostatnich latach jest wykorzystywanie różnych technik badań obrazujących dla różnicowania pomiędzy brakiem lub minimalnym, a bardziej zaawansowanym, znaczącym włóknieniem wątroby (9-12). Konieczność wykonywania skomplikowanych badań laboratoryjnych lub posiadania odpowiedniego sprzętu wyklucza jednak na dzień dzisiejszy powszechną dostępność tych metod.

Pewną alternatywę dla przedstawionych wyżej sposobów szacowania postępu włóknienia stanowią także modele matematyczne oparte na kombinacjach różnych parametrów biochemicznych. W 2001 roku przedstawiono pierwsze wyniki zastosowania FibroTestu, którego formuła matematyczna była skonstruowana w oparciu o stężenia surowicze alfa-2 makroglobuliny, haptoglobiny, apolipoproteiny A1 i bilirubiny oraz aktywność gamma-glutamyltranspeptydazy (GGTP) (13). Wykorzystanie markerów biochemicznych, niebędących w powszechnym użyciu klinicznym, ogranicza stosowanie testu w codziennej praktyce klinicznej. W 2002 r. *Forns* i wsp. (14) zaproponowali model oparty na znacznie prostszych parametrach: wiek, aktywność GGTP, ilość płytek (PLT) i stężenie cholesterolu; zaś w 2003 r. *Wai* i wsp. (15) przedstawili formułę APRI opartą jedynie o aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST) i PLT. Dla wszystkich trzech wyżej wspomnianych modeli matematycznych dokładność diagnostyczna (szacowana w oryginalnej populacji, na bazie której dany model był tworzony) w rozróżnianiu między łagodnym i zaawansowanym włóknieniem wątroby była na zbliżonym poziomie, podobnie jak i odsetek populacji chorych z PZWC, u których modele te mogły być z dużym powodzeniem stosowane.

Wymienione wyżej modele matematyczne, nie uwzględniają (FibroTest, APRI) lub wykluczają z badania (model *Forns*'a) chorych nadużywających alkoholu. W konstrukcji prezentowanego poniżej modelu służącego rozróżnianiu między łagodnym i zaawansowanym włóknieniem wątroby, obok rutynowo wykonywanych badań biochemicznych, uwzględniliśmy także nadużywanie alkoholu jako jedną ze zmiennych objaśniających. Ponadto kohorta chorych z PZWC w regionie świętokrzyskim różni się od populacji przedstawianych w pracach zachodnich badaczy brakiem chorych przyjmujących dożylnie środki odurzające.

MATERIAŁ I METODY

Kolejnych 572 chorych (K/M: 246/326; wiek przy rozpoznaniu: 15-73, mediana – 43 lata), u których w latach 1995-2003 rozpoznano PZWC, potwierdzone badaniem histopatologicznym. W badanej grupie nie było chorych przyjmujących dożylnie środki odurzające. Wykluczono z badania chorych HBsAg- lub anty-HIV-dodatnich, chorych z autoimmunologicznymi lub wrodzonymi metabolicznymi chorobami wątroby, z nowotworami oraz przyjmujących leki immunosupresyjne. Żaden z chorych nie był uprzednio leczony przeciwwirusowo.

Rozpoznanie PZWC ustalono na podstawie udokumentowanej obecności przeciwciał anty-HCV i/lub HCV RNA w surowicy przynajmniej przez 6 miesięcy poprzedzających biopsję oraz histopatologicznych cech przewlekłego zapalenia wątroby. Wszystkie bioptyki wątroby zostały ocenione w zakresie stopnia włóknienia przez tego samego patologa według kryteriów *Ishak*'a (16), a następnie zgrupowane jako *stage* 0-2 (włóknienie nieznaczące) oraz *stage* 3-6 (włóknienie znaczące).

Wszystkie badania HCV RNA wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie metodami opisanymi szczegółowo poprzednio (17). Badania serologiczne w kierunku zakażeń wirusowych wykonywano aktualnie dostępnymi testami komercyjnymi.

W dniu biopsji wątroby u każdego chorego oznaczono aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT), AST i GGTP oraz liczbę PLT. Nadużywanie alkoholu (NALK) w wywiadzie definiowano jako spożywanie średnio ponad 50 g czystego alkoholu dziennie przez większość dni w miesiącu, co najmniej przez trzy lata w okresie poprzedzającym biopsję wątroby.

Analizowana grupa została podzielona na grupę treningową (341 kolejnych chorych diagnozowanych w latach 1995-2000) oraz grupę weryfikacyjną (231 kolejnych chorych diagnozowanych w latach 2001-2003).

Indeks I służący rozróżnieniu pomiędzy *stage* 0-2 i *stage* 3-6, został skonstruowany w oparciu o dane z grupy treningowej metodą analizy wielowymiarowej (regresja logistyczna krokowa postępująca). Zmienną objaśnianą w modelu logistycznym stanowiło zaawansowanie włóknienia wątroby (zmienna dychotomiczna o wariantach *stage* 0-2 i *stage* 3-6), zaś jako potencjalne zmienne objaśniające przyjęto parametry biochemiczne z dnia biopsji wątroby (przy czym wartości ALT, AST i GGTP wyrażono jako logarytmy naturalne wielokrotności górnej granicy odpowiedniej normy, zaś PLT jako logarytm naturalny oryginalnej wartości) oraz wiek chorego w momencie biopsji (w latach), natomiast NALK zakodowano w formie sztucznej zmiennej zero-jedynkowej. W skonstruowanym ostatecznym modelu logistycznym wszystkie zmienne objaśniające w sposób statystycznie istotny wiązały się ze zmienną objaśnianą.

W oparciu o krzywą ROC (*receiver operating curve*) (18) wyznaczoną dla grupy treningowej, wybrano wartości punktów granicznych odpowiadające 95% czułości, 95% specyficzności oraz maksymalizacji sumy czułości i specyficzności. Przy tych punktach granicznych wyznaczono następnie dodatnią i ujemną wartość predykcyjną indeksu I, a także jego czułość i specyficzność. Dokładność diagnostyczna indeksu I w zakresie rozróżniania pomiędzy *stage* 0-2 i *stage* 3-6 została oceniona przez wyznaczenie wartości AUROC (*area under the ROC*) wraz z 95% przedziałem ufności. Oceny dokładności diagnostycznej indeksu I zostały przeprowadzone w grupie treningowej, weryfikacyjnej oraz całej połączonej grupie 572 chorych.

Ponadto oszacowano również (w całej 572 osobowej grupie chorych) wartość AUROC dla APRI oraz modelu *Forns'a* i porównano z wartością AUROC dla własnego indeksu I.

W zależności od typu analizowanych zmiennych, w analizach jednowymiarowych wykorzystywano test chi-kwadrat, t-Studenta lub Manna-Whitney'a.

WYNIKI

Ogólną charakterystykę całej analizowanej grupy chorych, a także grupy treningowej i weryfikacyjnej przedstawia tabela I (wszystkie parametry biochemiczne pochodzą z dnia biopsji wątroby). Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą treningową i weryfikacyjną w zakresie żadnej z prezentowanych zmiennych. Analizy jednowymiarowe w grupie treningowej wskazywały, że wszystkie z przyjętych potencjalnych zmiennych objaśniających (wiek, NALK, ALT, AST, GGTP i PLT) w sposób statystycznie istot-

Tabela I. Charakterystyka kliniczna analizowanych grup chorych (grupa C – wszyscy analizowani chorzy, grupa T – grupa treningowa, grupa W – grupa weryfikacyjna)

Table I. The clinical characteristic of analyzed groups of patients (C group – all analyzed patients, T group – training group, W group – validation group)

Cecha*	Grupa C (n=572)	Grupa T (n=341)	Grupa W (n=231)	p-value***
Wiek (lata)	43 (15-73)	42 (15-72)	43 (16-73)	0,33
Mężczyźni	326 (57,0)	201 (58,9)	125 (54,1)	0,25
Nadużywający alkoholu	55 (9,6)	33 (9,7)	22 (9,5)	0,95
Włóknienie wątroby stage 0-2 stage 3-6	445 (77,8) 127 (22,2)	257 (75,4) 84 (24,7)	188 (81,4) 43 (18,6)	0,09
ALT**	1,6 (0,1-10,7)	1,6 (0,2-10,7)	1,6 (0,1-9,5)	0,93
AST**	1,1 (0,2-9,3)	1,1 (0,2-9,3)	1,0 (0,3-7,5)	0,69
GGTP**	0,9 (0,1-11,7)	0,9 (0,1-11,7)	0,9 (0,2-10,5)	0,52
PLT (x10 ⁶ /mL)	165 (18-412)	162 (42-412)	174 (18-389)	0,28

* – mediana (zasięg) lub liczba (%)

** – wyrażone jako wielokrotność górnego zakresu normy

*** – dla porównania grupy treningowej i weryfikacyjnej

Tabela II. Dokładność diagnostyczna indeksu I w analizowanych grupach (T – treningowa, W – weryfikacyjna, C – cała) w zależności od przyjętego punktu granicznego

Table II. Diagnostic accuracy of the I index in analyzed groups (T – training group, W – validation group, C – the whole group) in relation to established cut-off

Wartość indeksu I	Odsetek populacji*			S (%)			Sp (%)			PPV (%)			NPV (%)		
	T	W	C	T	W	C	T	W	C	T	W	C	T	W	C
≤ -2,44	39	40	39	95	100	97	50	49	50	38	31	35	97	100	98
≤ -0,25	76	79	77	68	79	72	90	92	91	70	69	69	90	95	92
> -0,25	24	21	23												
> 0,19	16	19	17	50	72	57	95	93	94	76	70	74	85	94	89

* – której dotyczy dana wartość indeksu

Skróty w główce tabeli: S – czułość diagnostyczna, Sp – specyficzność diagnostyczna, PPV – dodatnia wartość predykcji, NPV – ujemna wartość predykcji.

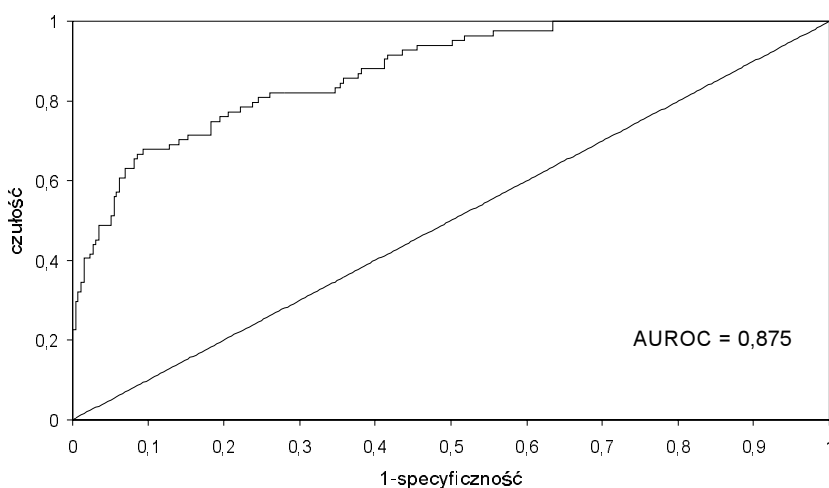
ny (wszystkie p-value < 0,0001) wiązały się z prezentowanym przez chorego w momencie biopsji stopniem zaawansowania włóknienia wątroby.

W ostatecznym modelu logistycznym znalazły się następujące zmienne objaśniające: wiek chorego (w latach), NALK (NALK = 0, jeśli chory nadużywał alkoholu lub NALK= 1, jeśli chory nie nadużywał alkoholu), AST (logarytm naturalny wielokrotności górnego zakresu normy) i PLT (logarytm naturalny oryginalnej wartości), przy czym formuła matematyczna indeksu I przyjęła postać:

$$I = 10,144 + 0,072 * \text{WIEK} - 1,014 * \text{NALK} + 0,897 * \ln(\text{AST/ggn}) - 2,781 * \ln \text{PLT}$$

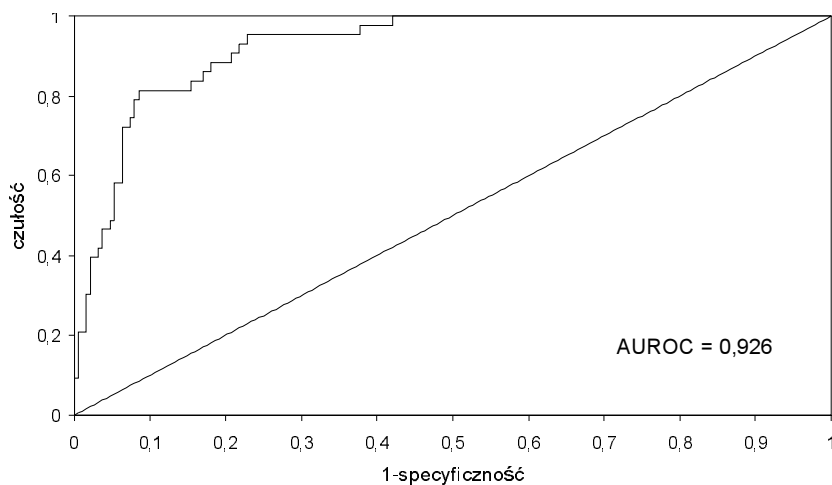
Do modelu logistycznego nie weszły zmienne GGTP i ALT, gdyż w analizie wielowymiarowej nie wiązały się w sposób statystycznie istotny z obserwowanym zaawansowaniem włóknienia wątroby. Miary AUROC dla indeksu I wyniosły: w grupie treningowej 0,875 [95% CI (0,833-0,916)], w weryfikacyjnej 0,926 [95% CI (0,889-0,962)], zaś w połączonych grupach 0,890 [95% CI (0,860-0,921)] (Ryc. 1a, 1b i 1c). W oparciu o krzywą ROC w grupie treningowej wybrano trzy punkty graniczne: -2,44 (odpowiadający 95% czułości), -0,25 (odpowiadający maksymalizacji sumy czułości i specyficzności) oraz 0,19 (odpowiadający 95% specyficzności). Miary dokładności diagnostycznej indeksu I z tymi właśnie punktami granicznymi w każdej z trzech analizowanych grup przedstawia tabela II.

Na podstawie danych z całej grupy 572 chorych stwierdzono, że własności indeksu I, APRI oraz indeksu *Forns'a* w zakresie możliwości rozróżniania pomiędzy *stage* 0-2 i *stage* 3-6 były na zbliżonym poziomie. Miara AUROC dla APRI wyniosła 0,850 [95% CI(0,812-0,889)] i była statystycznie istotnie niższa, niż w przypadku indeksu I (p = 0,01), zaś w przypadku indeksu *Forns'a* nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic (p=0,48) w porównaniu z indeksem I (miara AUROC dla indeksu F wyniosła 0,891 [95%CI (0,862-0,920)]).



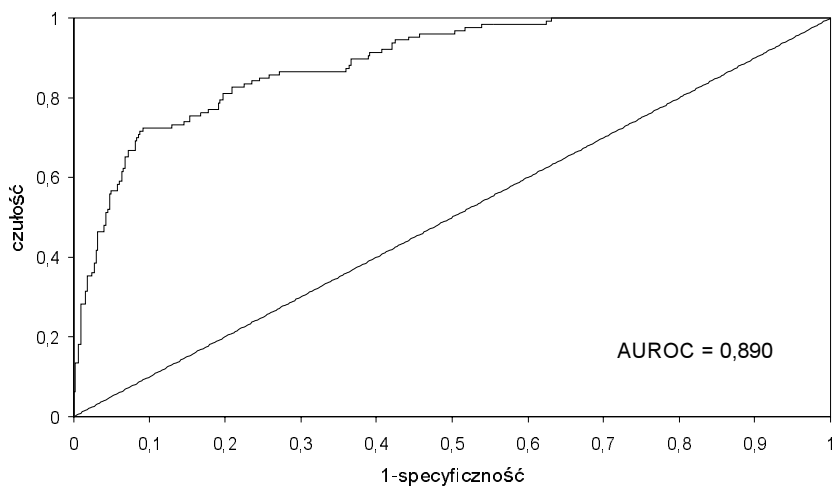
Ryc. 1a. Krzywa ROC w grupie treningowej

Fig. 1a. ROC curve in the training group



Ryc. 1b. Krzywa ROC w grupie weryfikacyjnej

Fig. 1b. ROC curve in validation group



Ryc. 1c. Krzywa ROC w całej 572 osobowej grupie

Fig. 1c. ROC curve in the entire 572 persons group

DYSKUSJA

Adekwatne określenie stopnia zaawansowania włóknienia wątroby w przebiegu PZWC jest kluczowe dla określenia prognozy rozwoju choroby, jak i związanego z tą prognozą postępowania terapeutycznego. W niniejszej pracy poddajemy ocenie możliwość bezinwazyjnego diagnozowania stopnia zaawansowania włóknienia wątroby w oparciu o kombinację powszechnie wykorzystywanych w praktyce parametrów biochemicznych. Przy kon-

strukcji indeksu I, oprócz parametrów biochemicznych, wykorzystywano także dwie dodatkowe zmienne: wiek w momencie biopsji i nadużywanie alkoholu. Obie te zmienne wykazują wysoce znamiennej związek ze stopniem zaawansowania włóknienia (2).

Prezentowany indeks I charakteryzował się statystycznie znamiennej zdolnością do rozróżniania pomiędzy łagodnym i zaawansowanym włóknieniem wątroby, potwierdzoną stosunkowo wysoką wartością AUROC oscylującą wokół 0,9. U około 40% chorych z nieleczonym PZWC model pozwala wykluczyć *stage* 3-6 z dokładnością zbliżoną do 100%, zaś u około 17% chorych potwierdzić *stage* 3-6 z ponad 70% dokładnością.

Zdolność naszego modelu do rozróżniania między *stage* 0-2 i *stage* 3-6 jest zbliżona do innych modeli bezinwazyjnego szacowania stopnia włóknienia wątroby prezentowanych w literaturze, takich jak APRI, indeks *Forns'a*, czy FibroTest. Dwa pierwsze ze wspomnianych modeli są – podobnie, jak nasz indeks – oparte na powszechnie używanych w praktyce klinicznej parametrach, dlatego możliwe było bezpośrednie wyznaczenie wartości tych indeksów dla naszych chorych. W oryginalnej pracy *Wai* i in. (15) miara AUROC dla APRI wyniosła 0,84 (średnia dla grupy treningowej i weryfikacyjnej), co jest wartością bardzo zbliżoną do miary AUROC dla APRI wyznaczonej w naszej grupie 572 chorych. Podobnie, w oryginalnej pracy autorów hiszpańskich (14), uzyskano średnią miarę AUROC równą 0,84, co nie odbiega znacząco od miary AUROC dla indeksu *Forns'a* w naszej grupie. Komercyjny Fibrotest był wielokrotnie oceniany w różnych populacjach chorych z PZWC i w niedawno opublikowanej pracy przeglądowej stwierdzono, że wartości miary AUROC dla tego testu wahały się od 0,73 do 0,87 (19). FibroTest jest oparty o praktycznie nieużywane w monitorowaniu chorych parametry, takie jak alfa-2 makroglobulina, apolipoproteina, czy haptoglobina. Nie mogliśmy przeprowadzić oceny FibroTestu na naszych chorych z powodu braku odpowiednich danych, a ponadto formuła matematyczna tego testu została opublikowana dopiero w 2005 roku (12).

Przy pomocy naszego indeksu I u ponad 55% chorych z nieleczonym przeciwwirusowo PZWC można z dużą pewnością wykluczyć lub potwierdzić zaawansowane włóknienie wątroby. W oryginalnych pracach dotyczących APRI oraz indeksu *Forns'a* odsetek ten również wynosi nieco ponad 50%. W naszych analizach dodatkowo przyjęliśmy punkt graniczny maksymalizujący sumę czułości i specyficzności dla indeksu I, dzięki czemu uzyskaliśmy oszacowanie prawdopodobieństwa występowania określonego stopnia włóknienia dla wszystkich chorych (tabela II), ale przy niższym, niż 95% poziomie czułości i specyficzności, co stanowiło nieuchronną konsekwencję przyjętej metody doboru wartości punktu granicznego.

Indeks I może być jednym z pomocniczych narzędzi przydatnych do monitorowania przebiegu PZWC u chorych, u których stwierdzono przy rozpoznaniu włóknienie wątroby w stopniu łagodnym (*stage* 0-2) i którzy następnie nie byli leczeni przeciwwirusowo. Wzrost wartości indeksu I powyżej punktu granicznego odpowiadającego 95% czułości, zwłaszcza utrzymujący się w kilku powtórzonych w pewnych odstępach czasu pomiarach, może skłaniać do podejrzeń o postępie choroby i konieczności przeprowadzenia kontrolnej biopsji w celu potwierdzenia lub wykluczenia tych przypuszczeń. Świadomy swojej choroby pacjent może także sam kontrolować wartość indeksu I i w razie jego niepokojącego wzrostu, zwrócić się do ośrodka sprawującego nad nim opiekę hepatologiczną w celu szczegółowej diagnostyki.

WNIOSKI

Skonstruowany indeks diagnostyczny I charakteryzuje się stosunkowo dużą zdolnością do rozróżniania pomiędzy łagodnym i zaawansowanym włóknieniem wątroby, nie niższą, niż modele tego typu prezentowane w literaturze, przy czym zbudowany jest w oparciu o powszechnie dostępne parametry laboratoryjne. U około 40% chorych z nieleczonym PZWC model pozwala wykluczyć *stage* 3-6 ze zbliżoną do 100% dokładnością, zaś u około 17% chorych potwierdzić *stage* 3-6 z ponad 70% dokładnością. Wyniki te sugerują, że model może być szczególnie przydatny w zakresie monitorowania postępu choroby wątroby u tych nieleczonych chorych, u których stwierdzono *stage* 0-2 w biopsji wyjściowej (przy rozpoznaniu).

W Kryczka, M Chrapek, D Zarębska-Michaluk

THE ASSESSMENT OF THE USEFULNESS OF COMBINATION OF SELECTED CLINICAL AND DEMOGRAPHIC PARAMETERS IN PREDICTION OF THE EXTENT OF LIVER FIBROSIS IN PATIENT WITH CHRONIC HEPATITIS C

SUMMARY

Objective: To create a simple diagnostic index I for noninvasive distinguish between mild and significant liver fibrosis (*stages* 0-2 versus 3-6 according to Ishak's criteria) among patients with chronic hepatitis C (CHC).

Patients and Methods: Consecutive interferon-naive 572 CHC patients (F/M: 246/326; median age: 43 years). The I index was created on the data from training group (341 patients diagnosed in 1995-2000 years) and its discriminative value was then assessed separately in training group, validation group (231 patients diagnosed in 2001-2003 years) and entire group using among other things the AUROC measure.

Results: The I index is based on information about patient's age, alcohol abuse, AST activity and platelet counts. The AUROC measures were 0,875 [95%CI(0,833-0,916)], 0,926 [95%CI(0,889-0,962)] and 0,890 [95%CI(0,860-0,921)] for training, validation and entire group, respectively. The I values corresponding to at least 95% of sensitivity (observed in about 40% of all patients) could excluded the *stage* 0-2 with accuracy close to 100%. Based on I values corresponding to at least 95% of specificity (observed in about 17% of all patients) the presence of *stage* 3-6 could be confirmed with accuracy of about 70%

The I index possesses the statistically significant ability to distinguish between mild and significant fibrosis and seems to be useful in monitoring of non-treated patient with mild fibrosis.

PIŚMIENNICTWO

1. Terminology of chronic hepatitis. International Working Party. Am J Gastroenterol 1995;90:181-189.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:S35-S46.
3. Dienstag JL. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2002;36:S152-S160.
4. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 – June 10-12, 2002. Hepatology 2002;36:S3-20.
5. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? Curr Gastroenterol Rep 2004;6:30-36.

6. Bardadin KA. Patomechanizm zmian morfologicznych w zakażeniach wirusem hepatitis C. *Med Sci Rev Hepatologia* 2002;25-36.
7. Lebensztejn DM, Sobaniec-Lotowska ME, Borzym-Kluczyk M, et al. Biologia i morfologia włóknienia wątroby. *Med Sci Rev Hepatologia* 2004;5-11.
8. Lebensztejn DM. Diagnostyka i leczenie włóknienia wątroby. *Med Sci Rev Hepatologia* 2002;37-44.
9. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705-1713.
10. Barbaro B, Manfredi R, Bombardieri G, et al. Correlation of MRI liver volume and doppler sonographic portal hemodynamics with histologic findings in patients with chronic hepatitis C. *J Clin Ultrasound* 2000;28:461-468.
11. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41:48-54.
12. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
13. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001;357:1069-1075.
14. Fornis X, Ampurdanes S, Llovet JM, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36:986-992.
15. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-526.
16. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
17. Brojer E, Kryczka W, Medynska J, et al. Anti-HCV RIBA/LiaTek reactivity and HCV genotype in EIA-negative patients with viremia. *J Med Virol* 1999;59:451-455.
18. Kallin Westin L. Receiver operating characteristic (ROC) analysis. Evaluating discriminance effects among decision support systems. Report.UMINF-2001.18. 2001;Umea Universitet.Sweden. www.cs.umu.se/research/reports/018/part1.pdf.
19. Poynard T, Imbert-Bismut F, Munteanu M, et al. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C. *Comp Hepatol* 2004;3:8.

Adres autorów:

dr n. med Wiesław Kryczka
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny
Wojewódzki Szpital Zespolony
ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce