

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.470>  
<https://orcid.org/0000-0002-2081-8905>

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Donatas Jocius

# Radiologinės alternatyvos biopsijai kepenų fibrozės diagnostikai

**DAKTARO DISERTACIJA**

Medicinos ir sveikatos mokslai,  
Medicinos kryptis (M001)

VILNIUS 2023

Disertacija rengta 2016-2022 metais Vilniaus Universitete Medicinos fakultete.

**Mokslinis vadovas** – prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001)

<https://doi.org/10.15388/vu.thesis.470>

<https://orcid.org/0000-0001-2345-6789>

VILNIUS UNIVERSITY

Donatas Jocius

# Radiological alternatives to liver biopsy in the diagnosis of liver fibrosis

**DOCTORAL DISERTATION**

Medicine and health sciences,  
Medicine (M001)

VILNIUS 2023

The dissertation was prepared between 2016 and 2022 in Vilnius University Faculty of Medicine.

**Scientific supervisor:** Prof. Dr. Algirdas Edvardas Tamosiunas (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001).

# TURINYS

SANTRUMPOS .....	7
ĮVADAS .....	9
1. LITERATŪROS APŽVALGA .....	14
1.1 Kepenų fibrozės patologija .....	14
1.2 Kiekybiniai vaizdiniai diagnostikos metodai .....	18
1.2.1 Elastografijos principai.....	18
1.2.2 Rutininiai elastografijos metodai.....	18
1.2.3 Kiti, į klinikinės gaires neįtraukti, kiekybinio vaizdinimo metodai. ....	21
1.3 Apibendrinimas.....	24
2. DARBAI DISERTACIJOS TEMA.....	26
2.1 Straipsniai disertacijos tema.....	26
2.2 Pranešimai disertacijos tema:.....	26
2.2.1 Žodiniai pranešimai.....	26
2.2.2 Stendiniai pranešimai .....	27
3. DARBO METODOLOGIJA.....	28
3.1 Tyrimo organizavimas .....	28
3.2 Tiriamieji pacientai .....	28
3.3 Pacientų pakvietimo dalyvauti biomedicininiam tyrimo procedūra .	29
3.4 Biomedicininio tyrimo duomenų rinkimo etapai .....	29
3.4.1 Pirminė paciento konsultacija .....	29
3.4.2 Vaizdinių tyrimų etapas.....	30
3.4.3 Tyrimo etapas po kepenų biopsijos .....	30
3.5 Tyrimo imties galios skaičiavimas.....	30
3.6 Procedūros.....	31
3.6.1 Kepenų 2D-SWE elastografija .....	31
3.6.2 Kepenų dinaminė scintigrafija su <sup>99m</sup> Tc-mebrofeninu .....	32
3.6.3 Kepenų biopsijos procedūra .....	35
3.6.4 Kepenų biopsinės medžiagos patologinis ištyrimas .....	35
3.7 Statistinė duomenų analizė.....	37
4. TYRIMO REZULTATAI .....	38
4.1 Tyrimo imties sudarymas.....	38
4.2 Bendrieji demografiniai tiriamųjų pacientų požymiai .....	38

4.3 Kepenų parenchimos biopsijos pataloginio tyrimo rezultatai .....	39
4.4 Kepenų 2D-SWE elastografijos rezultatai .....	41
4.5 Kepenų dinaminės scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu rezultatai..	46
4.6 Kepenų 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu palyginimas .....	53
4.7 Kombinuotos 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu vertės atskiriant kepenų fibrozės stadijas nustatymas.....	61
4.8 Gretutinių faktorių įtaka 2D-SWE ir dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu matavimams.....	67
5. REZULTATŲ APTARIMAS .....	70
5.1 Daugiaplokštuminės šlyties bangų elastografijos (2D-SWE) ir kepenų stulpelinės biopsijos histologinio tyrimo rezultatai vertinant kepenų pažeidimo laipsnį. ....	70
5.2 Dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu ir kepenų stulpelinės biopsijos histologinio tyrimo rezultatai vertinant kepenų pažeidimo laipsnį .....	72
5.3 2D-SWE ir dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu nustatant kepenų pažeidimo laipsnį palyginimas tarpusavyje.....	75
5.4 2D-SWE elastografijos ir dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu rodiklių kombinuota vertė.....	76
5.5 Tyrimo trūkumai .....	77
6. IŠVADOS .....	78
7. REKOMENDACIJOS.....	79
8. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	80
9. PRIEDAI .....	93

## SANTRUMPOS

2D-SWE – daugiamatė šlyties bangų elastografija  
99mTc – metastabilus technecis 99  
ADC – matomas difuzijos koeficientas  
ALT – alanininė aminotransferazė  
ARFI – akustinės spinduliuotės jėgos impulsas  
AST – asparagininė aminotransferazė  
AUROC – plotas po sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė  
BMI – kūno masės indeksas  
BSA – kūno paviršiaus plotas  
CLD – lėtinė kepenų liga  
CT – kompiuterinė tomografija  
DWI – difuzijos seka  
EASL – Europos kepenų tyrimų asociacija, *angl. European Association for the Study of the Liver*  
ECM – ekstraląstelinis matriksas  
HAI – hepatito aktyvumo indeksas  
halfTTP – laikas iki ½ piko  
HBV – hepatito B virusas  
HCC – kepenų ląstelių karcinoma  
HCV – hepatito C virusas  
IDA – iminodiacetinės rūgšties derivatai  
IQR – tarpkvartilinis diapazonas  
IQR/M – tarpkvartilinio diapazono ir medianos santykis  
keV – kiloelektronvoltai  
kPa – kilopaskalis  
LA – kepenų plotas  
LCL – kepenų klirensas  
M – mediana  
MBq – megabekerelis  
METAVIR – virusinio hepatito histologinių duomenų metaanalizė (*angl. meta-analysis of histological data in viral hepatitis*)  
miRNR – mikroribonukeino rūgštis  
MRE – magnetinio rezonanso elastografija  
MRP – daugeliui vaistų rezistentiškas proteinas  
NAFLD – nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga  
NASH – nealkoholinis steatohepatitas  
OATP – organinius anijonus transportuojantis polipeptidas

P-gp – P glikoproteinas  
PET – pozitronų emisijos tomografija  
PI – pasiklivimo intervalas  
pSWE – taškinė šlyties bangų elastografija  
ROC – sprendimus priimančiojo ypatybių kreivė  
ROI – intereso regionas  
SLOPE – kreivės kilimo indeksas  
SPECT – vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija  
TE – trumpalaikė elastografija  
TTP – laikas iki piko  
US – ultragarsas  
USE – ultragarso elastografija  
VULSK – Vilniaus Universiteto Ligoninės Santaros Klinikos



# ĮVADAS

## Darbo aktualumas

Kepenų fibrozė – daugiafaktorinis procesas, kurio metų dėl ilgalaikio įvairios etiologijos žalojančių veiksnių poveikio, užsivedus molekuliniam ir ląsteliniam atsakui, susiformuoja audinio fibrozė [1]. Kepenų fibrozė ir kepenų cirozė (galutinė kepenų fibrozės stadija) įtakoja kepenų funkcijos blogėjimą, portinę hipertenziją, taip pat daugybę sunkių, gyvybei grėsmingų komplikacijų: varikozinis kraujavimas, ascitas, inkstų funkcijos nepakankamumas, hepatinė encefalopatija, spontaninis bakterinis peritonitas ir kepenų ląstelių karcinoma (HCC) [2]. Pagrindiniai etiologiniai kepenų fibrozės veiksniai yra nealkoholinis steatohepatitas, alkoholio vartojimas ir virusinis hepatitas (hepatito B virusas (HBV), hepatito C virusas (HCV)), rečiau kiti faktoriai, tokie kaip autoimuninis hepatitas, pirminė biliarinė cirozė, pirminis sklerozuojantis cholangitas, hemochromatozė, Wilson'o liga,  $\alpha$ 1-antitripsino stoka [2,3].

Pastaruoju metu pasaulyje kiek pasikeitė kepenų fibrozės ir kepenų cirozės etiologija. Dėl gerėjančios diagnostikos ir gydymo sumažėjo hepatito virusų (HBV ir HCV) sukeltos kepenų fibrozės dalis, tačiau išaugo nutukimo ir nealkoholinės kepenų suriebėjimo ligos (NAFLD) sukeltos fibrozės atvejų [3]. Nepaisant to, mirtingumas dėl kepenų fibrozės ir jos sukeltų komplikacijų išlieka panašus.

Diagnozavus lėtinę kepenų ligą ir pradedant gydymą, taip pat siekiant įvertinti potencialių komplikacijų riziką, svarbus tikslus kepenų fibrozės laipsnio nustatymas [4]. Metodų, kaip nustatyti kepenų fibrozės laipsnį daug [5].

Istorinis ir vienintelis tiesiogiai kepenų fibrozės laipsnį įvertinantis metodas – kepenų parenchimos biopsija ir histologinis medžiagos ištyrimas [6]. Kepenų biopsija laikoma „aukso“ standartu ir vis dar išlieka kepenų fibrozės diagnostikos ir gydymo gairėse bei susijusi su daug faktorių, įtakančių saugumą ir diagnostinį tikslumą [7]. Kepenų biopsija tai invazinė procedūra, susijusi su potencialiomis komplikacijomis: skausmas, vazovagalinės reakcijos, kraujavimas, tulžies latakų ar gretimų organų pažeidimas ir t.t. Bendras komplikacijų skaičius daugiau nei 10%, iš kurių 2,4% yra sunkios ir 9,5% lengvos [8].

Kepenų biopsijos tikslumą įtakoja bendras mažas kepenų biopsinio stulpelio dydis (~1/50 000), potencialus kepenų fibrozės heterogeniškumas (iki 30% atvejų), histologinio tyrimo vertinimo variabilumas [5,8–10].

Alternatyva kepenų biopsijai yra neinvaziniai laboratoriniai tyrimai, tiesioginiai ir netiesioginiai biologiniai žymenys, atskiri laboratoriniai tyrimai ir jų kombinacijos. Dalis jų yra brangūs ir menkai prieinami, kiti paprasti, tačiau jų tikslumas nedidelis, ypač vertinant tarpines kepenų fibrozės stadijas [5].

Pastaruoju metu, kepenų fibrozės diagnostikai ir kiekybiniam vertinimui pradėti naudoti ir molekuliniai žymenys, tokie kaip cirkuliuojančios mikroRNR (miRNR) [11]. Nustatyta daug cirkuliuojančių miNR, kurios turi potencialo kiekybiškai vertinant kepenų fibrozę, tačiau trūksta tikslių ir gerai suplanuotų mokslinių studijų, leidžiančių pagrįsti klinikinę miRNR naudojimą kepenų fibrozės diagnostikoje [12].

Vaizdiniai tyrimai taip pat taikomi kiekybiškai vertinant kepenų difuzinės ligos stadiją, jos išplitimą [5,13,14]. Šiuo metu į klinikinę praktiką įtraukti tik ultragarso elastografija (USE) ir magnetinio rezonanso elastografija (MRE) [6,7]. Yra keli skirtingi USE metodai: trumpalaikė elastografija (TE), taškinė šlyties bangų elastografija (pSWE) ir daugiamatė šlyties bangų elastografija (2D-SWE) [15]. Visi minėti vaizdiniai metodai, patvirtinti klinikinių EASL gairių ir naudojami rutiniame darbe, tačiau nei vienas atskirai negali patikimai nustatyti tikslios kepenų fibrozės stadijos ir naudojami kaip kompleksinis ištyrimas [7,16]. Elastografijos metu, vertinamas kepenų audinio standumas - fizinė kepenų audinio savybė, kuri priklauso ne tik nuo kepenų fibrozės laipsnio, bet ir nuo kitų patologinių ir fiziologinių hepatinių ir ekstrahepatinių veiksnių [17,18]. Skirtingomis elastografijos sistemomis, gaunami skirtingi svertiniai rodikliai, priklausantys nuo „sužadavimo“ pulso dažnio ir tipo, šlyties bangų greičio apskaičiavimo modulio, todėl sunku palyginti skirtingomis sistemomis gaunamų rodiklių vertes ir nustatyti konkrečias svertines vertes skiriančias skirtingas kepenų fibrozės stadijas [16,19]. Šiems klausimams spręsti dirba Kiekybinio vaizdinimo biologinių žymenų aljansas (angl. *Quantitative Imaging Biomarkers Alliance*), tačiau galutinio sprendimo dar nėra [16,20].

Vis dar aktuali naujų kiekybinių metodų paieška, nes idealaus biologinio žymens kriterijus atitinkančių metodų šiuo metu nėra [16]. Tyrinėjamas ir dirbtinio intelekto panaudojimas kiekybiniam kepenų difuzinių ligų vertinimui, kurio diagnostinis tikslumas daugiau nei 85%, tačiau reikšminga dalis darbų yra šališki [21].

## Darbo tikslas

Tikslas įvertinti ir palyginti kepenų 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu diagnostinę vertę diagnozuojant ir stadijuojant kepenų fibrozę.

## Darbo uždaviniai:

1. Nustatyti ultragarsinio 2D-SWE (2D šlyties bangų elastografijos) tyrimo tikslumą vertinant kepenų fibrozės laipsnį, atsižvelgiant į kepenų stulpelinės biopsijos metu gauto kepenų audinio fragmento histologinio tyrimo rezultatus.
2. Nustatyti kepenų dinaminės vieno fotono emisijos scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu tyrimo tikslumą vertinant kepenų fibrozės laipsnį, atsižvelgiant į kepenų stulpelinės biopsijos metu gauto kepenų audinio fragmento histologinio tyrimo rezultatus.
3. Palyginti ultragarsinio tyrimo 2D-SWE ir  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin scintigrafijos tyrimų rezultatus tarpusavyje nustatant kepenų difuzinės ligos (kepenų fibrozės) pažeidimo laipsnį, atliekant tyrimą tiems patiems pacientams, kaip standartą naudojant kepenų biopsijos metu gauto audinio fragmento histologinį tyrimą.
4. Nustatyti neinvazinių radiologinių tyrimų kombinuotą vertę nustatant kepenų fibrozės laipsnį pažeidimo laipsnio ryšį su histologinio tyrimo rezultatais.

## Darbo naujumas ir praktinė reikšmė

Lėtinio virusinio hepatito sukeltai kepenų fibrozei diagnozuoti ir jos laipsniui nustatyti, vis dar naudojama kepenų biopsija - plačiai kritikuojamas „aukso“ standartas, nors jos invazinė prigimtis ir žinomas ribotumas (įvertinama tik  $\sim 1/50000$  kepenų dalis, neatspindimas kepenų fibrozės heterogeniškumas, didelis patologinio vertinimo variabilumas) skatina ieškoti naujų neinvazinių metodų. Tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų eroje, poreikis tiksliai atskirti virusiniu lėtiniu hepatitu sergančius ir turinčius kliniškai nereikšmingą bei reikšmingą fibrozės laipsnį nėra toks svarbus, nes minėti vaistai sukelia ženkliai mažesnę komplikacijų skaičių [4,16]. Į klinikinę praktiką ir tarptautines gaires (EASL, Amerikos gastroenterologų asociacijos) yra įtraukti tik MRE ir USE, jų naudojimas pagrįstas kombinuojant su klinikiniu ir laboratoriniu ištyrimu [7,22]. Tuo tarpu, kitų radiologinių

vaizdinių metodų, galinčių kiekybiškai įvertinti kepenų difuzinės ligos išplitimą ar prognozuoti galimas komplikacijas [5,14,23,24], reikšmė klinikinėje praktikoje nėra apibrėžta.

Molekulinio vaizdinimo metodai, tokie kaip scintigrafija/vieno fotono emisijos kompiuterinė tomografija (SPECT) ar pozitronų emisijos tomografija (PET), naudojant įvairius radionuklidus, taip pat gali kiekybiškai įvertinti kepenų parenchimos pokyčius [24,25]. Taikant molekulinį vaizdinimą vertinamas ne fizinis pokytis (pvz.: kepenų standumas elastografijos metu), o kepenų parenchimos funkcija, funkcionuojančių hepatocitų kiekis ir jų kokybė [26–31].

Mokslinių darbų, klinikinėje praktikoje tiesiogiai lyginančių patvirtintus metodus (MRE ir USE) su naujais molekulinio vaizdinimo metodais, nėra daug [32–34]. Nepaisant to, įrodyta, kad hepatobilijinės scintigrafijos su <sup>99m</sup>Tc-mebrofeninu patikimai, prognozuoja pooperacinę likutinę kepenų funkcinį tūrį [26,35,36]. Molekuliniu metodu įvertintas kepenų funkcinis tūris, tiksliau atspindi kepenų funkciją nei anatomicinis parenchimos tūris, ypač jei kepenų parenchima yra pažeista anksčiau taikyto gydymo, virusinio ar kitos kilmės hepatito [26,37].

Šiuo metu kepenų difuzinių ligų stadijos nustatymas remiasi kompleksiniu klinikinių, laboratorinių, vaizdinių ir invazinių metodų derinimu. Vaizdiniai metodai, tokie kaip USE ar MRE, padeda įvertinti kepenų būklę prieš gydymą, tačiau yra mažiau patikimi jau taikanti gydymą, kepenų standumas ženkliai sumažėja dėl sumažėjusio uždegiminio komponento nepriklausomai nuo kepenų fibrozės [15,38]. Šią problemą, galbūt, padėtų spręsti molekuliniu aspektu kepenų parenchimą galintis įvertinti metodas.

USE ir netgi MRE metodais, įvertinama tik dalis parenchimos, ypač USE metodu, tuo tarpu įrodyta, kad įvairios etiologijos kepenų fibrozė, heterogeniškas procesas, netolygiai pažeidžiantis kepenis [39–42]. Mažas kepenų parenchimos ploto įvertinimas gali klaidingai įvertinti visumą.

Pasirinkta mokslinio darbo tema, turėtų ir praktinį pritaikymą praktikoje. Skirtingu aspektu kepenų parenchimą vertinantys metodai, leistų detaliau įvertinti esamus pakitimus, didesnę kepenų parenchimos plotą ir kepenų fibrozės heterogeniškumą, taip pat ne tik struktūrinius, bet ir funkcinius kepenų pokyčius. Kombinuojant kelis skirtingus diagnostinius metodus, galimas didesnis tikslumas, patikimai ir tiksliai nustatytas kepenų pažeidimo laipsnis.

Vis dar išlieka neinvazinio diagnostinio metodo poreikis, leidžiantis tiksliai įvertinti kepenų parenchimos pokyčius pasiekus teigiamą virusologinį atsaką pacientams su lėtiniu virusiniu hepatitu.

### Disertacijos ginamieji teiginiai

1. Daugiamatė kepenų UG elastografija (2D-SWE) statistiškai reikšmingai atskiria kepenų fibrozės stadiją virusiniu hepatitu sergantiems pacientams prieš pradėdant gydymą.
2. Dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu statistiškai reikšmingai atskiria kepenų fibrozės stadiją virusiniu hepatitu sergantiems pacientams prieš pradėdant gydymą.
3. 2D-SWE ir dinaminė kepenų scintigrafiją su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu vienodai gerai prognozuoja kepenų fibrozės stadiją.

Kombinuojant 2D-SWE ir dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rezultatus, padidėja bendras diagnostinis tikslumas nustatant kepenų cirozę.

# 1. LITERATŪROS APŽVALGA

## 1.1 Kepenų fibrozės patologija

Kepenų fibrozė - normalaus kepenų audinio pakeitimas kolageniniu randiniu audiniu [2]. Kepenų fibrozės priežastys labai įvairios, be to skirtinguose regionuose vyraujanti etiologija yra skirtinga [43]. Pagrindinės lėtinio kepenų pažeidimo priežastys: nesaikingas alkoholio vartojimas, HBV, HCV infekcija, nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga ir kitos [44]. Pastaruoju metu, ypač vakarų pasaulyje, kiek pasikeitė etiologijos pasiskirstymo dažnis, dažniausia priežastis - nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga - 59%, HBV – 29%, HCV – 9 % ir alkoholinė kepenų liga – 2% [3]. Kitos, retos kepenų fibrozės priežastys: pirminė biliarinė cirozė, pirminis sklerozuojantis cholangitas,  $\alpha$ 1 antitripsino stoka, Wilson'o liga, autoimuninis hepatitas. Jos sudaro tik apie 1% visų kepenų fibrozės priežasčių [3].

Nepaisant kintančio sergamumo, virusinio hepatito sukeltos kepenų ligos mirtingumas išlieka didžiausias (1 lentelė).

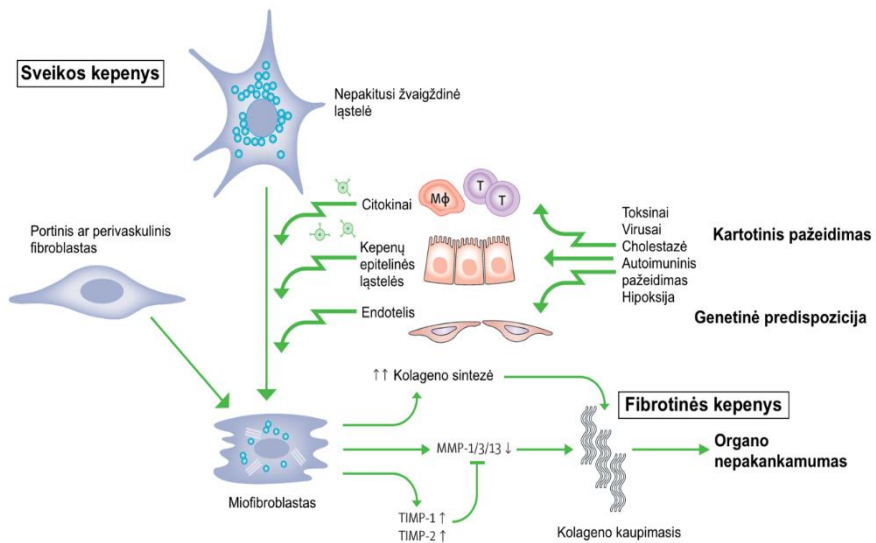
1 lentelė. Pacientų mirtingumas pagal kepenų fibrozės/cirozės priežastis (pagal [45]).

Priežastis	Mirtingumo dažnis (%)
HBV	29
HCV	25,9
Alkoholis	25,1
Nealkoholinis statohepatitas (NASH)	8,9
Kitos	11,1

\* HBV – hepatito B virusas; HCV – hepatito C virusas; NASH – nealkoholinis steatohepatitas.

Normaliomis sąlygomis įvykus kepenų pažeidimui kepenų audinyje vyrauja pusiausvyra tarp fibrogeninio ir antifibrogeninio mechanizmų [46]. Kepenų fibrozę sukelia ilgalaikis, kartotinis hepatocitus žalojantis poveikis, kuomet ši pusiausvyra sutrinka [1]. Pagrindinis patofiziologinis veiksnys, suardantis normalią kepenų audinio struktūrą - ekstraląstelinio matrikso (ECM) kaupimasis [47]. ECM gamina iš kepenų žvaigždinių ląstelių susiformavę miofibroblastai, kurie ne tik produkuoja patį kolageną (ECM sudedamoji dalis), bet kartu yra kontraktilūs ir gebantys migruoti [48,49]. Žuvus hepatocitui, kartu su vietiniu atsaku į ląstelės mirtį, užsiveda ir sisteminis imuninis atsakas, aktyvuojamos Kupffer'io ir kitos imuninės

sistemos ląstelės (limfocitai, makrofagai), kurios dalyvauja ECM gamyboje išskirdamos fibrogeninius ir uždegiminius citokinus, tokius kaip transformuojantis augimo faktorius beta (TGF $\beta$ ), trombocitų kilmės augimo faktorius (PDGF) ir kt. [50–52]. Be fibrogeninio proceso kartu slopinamas ir antifibrogeninis poveikis. Žvaigždinės ląstelės gamina metaloproteinazės inhibitorius (audinių metaloproteinazės inhibitorius 1 (TIMP-1), audinių metaloproteinazės inhibitorius 2 (TIMP-2)), kurie slopina ECM ardymą [53]. Bendrai šie procesai sutrikdo fibrogeninio ir anti-fibrogeninio mechanizmų pusiausvyrą ir todėl vystosi progresuojanti kepenų audinio fibrozė (1 paveikslas).



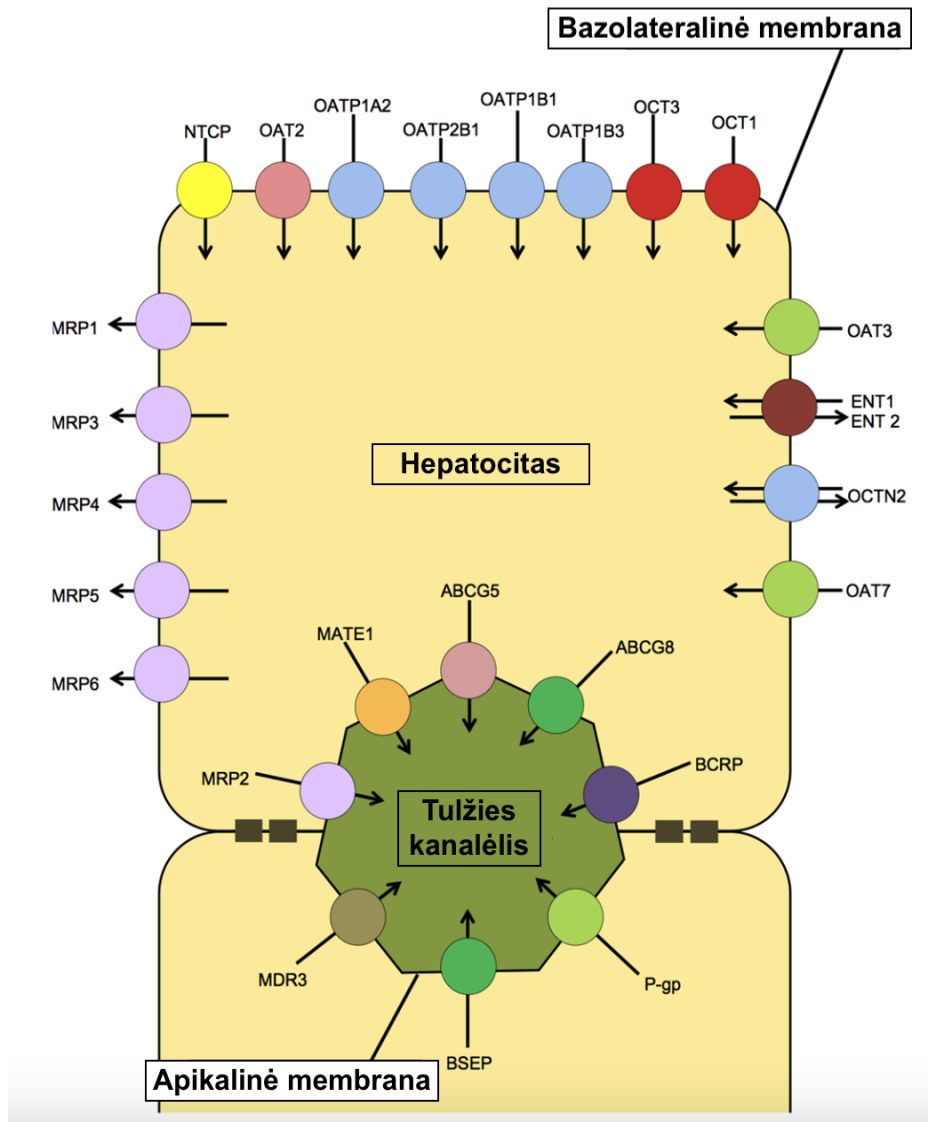
**1 paveikslas** (pagal [2]). Kepenų fibrozės pradžia, ją sukiantys faktoriai ir persistavimas.

\*MMP -matrikso metaloproteinazė; TIMP – audinių metaloproteinazės inhibitorius; M $\phi$  - makrofagas, T – T limfocitai.

Vystantis kepenų fibrozei suardoma normali kepenų portinė triada. ECM hiperprodukcija sukelia fibrozinio portinio trakto išsiplėtimą, centrinės venos fibrozę ir sinusoidų kapiliarizaciją, taip pat endotelio fenestracijos sumažėjimą. Pagausėjęs ECM taip pat atskira ir apriboja perisinusoidines hepatocitų saleles nuo sinusoidų kraujo tėkmės, todėl didėja intrahepatinis pasipriešinimas, kraujas iš vartų venų sistemos ir arterijų tiesiogiai šuntuojasi į kepenų venas ir sutrinka kepenų funkcija [1,2].

Be struktūrinių audinio pakitimų kepenų fibrogenizės metu vyksta ir intraląsteliniai molekuliniai pokyčiai, pakinta ląstelės membranoje esančių

receptorių ir transporterių sudėtis, ženkliai sumažėja jų kiekis hepatocito membranoje [54]. Hepatocito membranos struktūriniai pokyčiai yra netolygūs ir priklausomai nuo esamos kepenų patologijos skiriasi transporterių praradimas [55].



**2 paveikslas** (pagal [56]). Hepatocito bazolateralinės ir apikalinės membranos transporteriai.

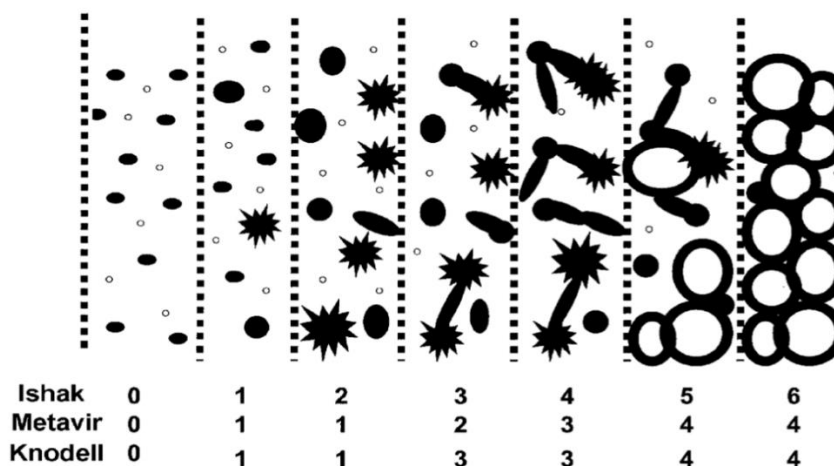
Virusinio kepenų pažeidimo atveju bazolateralinėje membranoje sumažėja Oatp1b1, Oatp1b3, Ntcp, Oat2, Oct1 receptorių ekspresija,



tuo tarpu MRP3 ir MRP4 ekspresija padidėja. Apikalinėje membranoje sumažėja BCRP, BSEP, P-gp ir MRP2 receptorių ekspresija [55].

Daugelis šių transporterių atsakingi už hepatocitų absorbciją, metabolizmą ar ekskreciją, todėl jų praradimas ligos atveju įtakoja kepenų funkcijos praradimą. Pastebėta, kad membranos transporterių praradimas koreliuoja ir su kepenų fibrozės stadija [57–59].

Yra bent kelios kepenų fibrozės klasifikacijos, kurios tarpusavyje skiriasi stadijų skaičiumi [60] (3 paveikslas). Kepenų fibrozė - tęstinis, nuolat vykstantis procesas, tuo tarpu atskiros stadijos buvo sukurtos norint palyginti mokslinius darbus bei įvertinti terapinių studijų rezultatus [42].



**3 paveikslas** (pagal [60]). Kepenų fibrozės/cirozės pataloginio stadijavimo sistemos.

Histologinio tyrimo vertinimas, nepaisant buvimo aukso standartu, taip pat turi trūkumų. Vienas iš jų – galutinė stadija priklauso nuo tyrėjo patirties ir bendras tikslumas siekia tik apie 74% [9]. Taikant naujas metodikas, panaudojant skaitmeninę analizę kai kurių autorių duomenimis tikslumas gali padidėti ir iki 97% [61].

Kepenų fibrozę sukeltys veiksniai kepenis pažeidžia netolygiai, todėl ir kepenų fibrozės pasiskirstymas kepenų parenchimoje netolygus ir gali skirtis daugiau nei 30% tarp skirtingų kepenų parenchimos vietų [10,40,42]. Todėl, net ir kokybiškai atlikus kepenų parenchimos biopsiją, bei paėmus pakankamą kepenų audinio kiekį, pataloginio tyrimo atsakymas gali nepilnai atspindėti viso kepenų audinio pakitimus.

Galiausiai, kepenų biopsija yra invazinis tyrimas, susijęs su potencialiomis komplikacijomis (iki 50% atvejų įskaitant skausmą ir

vazovagalines reakcijas), retais atvejais ir mirtimi (iki 0,1%). Daliai pacientų kepenų biopsija yra kontraindikuotina dėl kraujo krešėjimo sutrikimų [42].

## 1.2 Kiekybiniai vaizdiniai diagnostikos metodai

Klinikinėse difuzinių kepenų ligų diagnostikos gairėse įtraukti keli neinvaziniai vaizdiniai diagnostikos metodai: ultragarsinė elastografija (TE, pSWE, 2D-SWE) ir magnetinio rezonanso elastografija (MRE) [6,7].

### 1.2.1 Elastografijos principai

Elastografija – kiekybinio vaizdinimo metodas, parodantis audinių mechanines savybes. Audiniuose egzistuoja dviejų tipų bangos: kompresinės (išilginės) ir šlyties (skersinės). Išilginės bangos plinta vykstant audinio sutankėjimams ir praretėjimams. Jų greitis ~ 1500 m/s. Skersinės bangos plinta sužadindamos audiniuose judesį, statmeną bangos plitimo kryptį. Jų plitimo greitis - 1-10 m/s ir priklauso nuo audinio viskoelastinių savybių [15,19]. Yra tiesinė garso bangų plitimo greičio priklausomybė. Kuo audinys standesnis, tuo bangos plinta greičiau ir atvirksčiai. Šiuo principu paremtas elastografijos vaizdinimo metodas.

Nepriklausomai nuo technikos yra keli elastografijos vaizdinimo principai: bazinis vaizdinimas, šlyties bangų sužadinimas (mechaniniu ar akustiniu impulsu), šlyties bangų nuskaitymas ir šlyties bangų greičio ar kito mechaninio parametro pamatavimas [19,62].

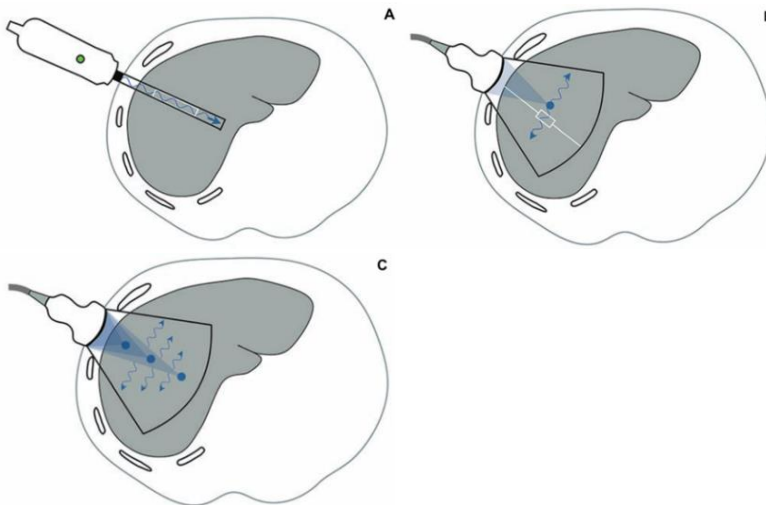
### 1.2.2 Rutininiai elastografijos metodai

TE istoriškai yra pirmasis metodas, 2003 m. įtrauktas į klinikinę praktiką [63]. TE tarp ultragarsinės elastografijos metodų vienintelis, sukliantis šlyties bangas mechaniniu sužadinimu 50 Hz dažniu. Bendras tiriamo kepenų audinio plotas ~ 4 cm ilgio ir 1 cm pločio, daug kartų didesnis nei kepenų biopsijos [64]. TE metu nėra registruojamas anatominis vaizdas, todėl jei yra ascito galimi netikslumai, pacientui turint atsvario sudėtinga pamatyti, kurioje kepenų parenchimos vietoje atliekamas matavimas, o rezultatams įtaką gali daryti židiniai kepenyse, į matavimo regioną patenkančios stambios kepenų kraujagyslės. Nepaisant šių veiksnių, TE yra labiausiai ištyrinėtas ir daugiausiai jo naudą patvirtinančių duomenų turintis metodas [4].

pSWE yra 2D-SWE nauji, į standartines diagnostines UG sistemas integruoti elastografijos metodai, todėl tyrėjas gali pasirinkti specifinę kepenų parenchimos vietą, kurioje nori atlikti matavimus [17]. Skirtingai nei TE ar MRE, pSWE ir 2D-SWE tyrimuose naudojamas akustinės spinduliuotės jėgos impulsas (ARFI), siekiant audiniuose sužadinti skersines bangas [15].

pSWE intereso regionas (ROI) yra fiksuotas ir santykinai nedidelis (10x6 mm), ARFI sukonzentruojamas viename taške, o sukurtos skersinės bangos nuskaitomos B režimu įvertinant mikrometrų eilės audinio deformaciją [15,19]. 2D-SWE taip pat naudoja ARFI audiniuose sužadinti skersines bangas, tačiau skirtingai nei pSWE, su 2D-SWE sukuriamas kūgio formos kvaziplaninis sužadinimo bangų frontas, kuris nuskaitomas ultragreitų bangų skenavimu. Taip sukuriama elastograma visame intereso lauke, kuris gali būti iki 5x5 cm dydžio. Kelios tokios sužadinimo bangos sąveikauja tarpusavyje ir sukuria Mach bangą, sukeliančią ženkliai didesnę audinio deformaciją nei kelios bangos atskirai [65,66].

pSWE elastografija kaip ir 2D-SWE metodai, integruoti į rutininių UG sistemų aparatus. Abu šie metodai, skirtingai nei TE ar MRE, naudoja akustinės spinduliuotės jėgos impulsą (ARFI), kurio dažnis tam tikrame diapazone (50-500 MHz) ir skiriasi tarp skirtingų sistemų [19,67]. Todėl, palyginti rezultatus, gautus matuojant skirtingomis sistemomis nėra tikslo, dėl skirtingų naudojamų šlyties bangų generavimo ir skaičiavimo metodų [68].



**4 paveikslas** (pagal [19]). UG elastografijos principai. Iliustracijose pavaizduota daviklio padėtis, sužadinimo impulso plitimas ir šlyties bangų plitimo kryptis (mėlyna rodyklė).

A – TE; B – pSWE; C - 2D-SWE;

MRE truputi panaši į TE, nes naudojamas mechaninis šlyties bangų sužadimas išorine vibracija atskiru specialiu prietaisu. Kadangi MRE vaizdinimas trunka ilgiau nei USE, naudojamas tęstinis šlyties bangų sužadimas fiksuotu dažniu (~ 60 MHz) [19,69,70]. MRE vaizdinimui gali būti naudojamos kelios judesiu jautrios sekos: gradiento-aido (GRE), sukinio aido (SE-EPI), aido-planarinio vaizdo ar ramybės būsenos laisvos precesijos, kurios naudojamos šlyties bangų registravimui [19,64]. Nuskenavus gaunami fazės ir dydžio vaizdai. Kadangi, judesio kodavimo gradientas sinchronizuotas su šlyties bangų generavimo prietaisu, net minimali audinio deformacija gali būti registruojama. Po gautų vaizdų apdorojimo sukuriama bangų sklidimo žemėlapis, pagal jį sukuriami elastograma [19].

Svarbu pastebėti, jog nepaisant, kad į tyrimą patenka visas organas (pvz.: kepenys), elastogramoje ne visa informacija yra patikima (pvz.: silpnos šlyties bangų plitimo ar reikšmingos bangų interferencijos vietos) [71].

Skirtingomis elastografijos sistemomis šlyties bangų greitis apskaičiuojamas naudojant skirtingus modulius (Young modulis, šlyties modulis ar kompleksinis šlyties modulis), todėl gaunami rezultatai skirtingi [19]. Tačiau, tarp šių modulių yra sąsaja, todėl iš esmės skirtingu metodu gautus rezultatus galima palyginti [19,72] (1 formulė).

1 formulė. Sąsaja tarp Young modulio (E), šlyties modulio ( $\mu$ ) ir šlyties bangų greičio.

$\rho$  - audinio tankis,  $c$  – šlyties bangų greitis (m/s);

$$E=3\mu=3\rho c^2$$

Diagnostinis TE tikslumas yra įvertintas daugelio mokslinių studijų ir meta-analizių, dažnai rezultatus lyginant su „aukso“ standartu, kepenų parenchimos biopsijos histologiniu tyrimu. Geriausi rezultatai stebėti atskiriant pažengusią fibrozę (F3) ir kepenų cirozę (F4), kur TE diagnostinis tikslumas (pagal AUROC) buvo daugiau nei 80%, tuo tarpu nustatant mažesnio laipsnio fibrozę tikslumas buvo mažesnis [73–76].

Nauji elastografijos metodai, pSWE ir 2D-SWE – mažiau ištyrinėti nei TE, tačiau jų diagnostinis tikslumas nustatant pažengusią fibrozę ( $\geq F3$ ) ir kepenų cirozę (F4) pakankamai didelis, nors kiek skiriasi skirtinguose literatūros šaltiniuose, atitinkamai 94% ir 91% [77], 86-90% ir 92-95% [78].

Lyginant TE ir ARFI nustatant kliniškai reikšmingą ( $\geq F2$ ) ir pažengusią fibrozę ( $\geq F3$ ), statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo stebėta, tačiau, plotas po sprendimus priimančiojo ypatybių kreive (ROC), buvo

mažesnis TE, atitinkamai 0,74 prieš 0,8 ir 0,87 prieš 0,91[79]. Kitų autorių duomenimis 2D-SWE statistiškai reikšmingai tiksliau nustatė kepenų fibrozės laipsnį nei TE [80].

Kelių meta-analizių duomenimis MRE gan tikslus metodas nustatant tiek kliniškai reikšmingą, tiek pažengusią kepenų fibrozę ar kepenų cirozę. Lyginant dviejų MRE sekų (GRE ir SE-EPI) rezultatus, atliktus 3200 pacientų, AUROC buvo >0,9 visose kepenų fibrozės stadijose [81]. Kitoje, kiek mažesnėje meta-analizėje vertinant 697 pacientų, sergančių įvairios etiologijos lėtine kepenų liga (CLD), MRE diagnostinis tikslumas nustatant  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  ir  $F4$  stadijų kepenų fibrozę atitinkamai buvo 0,88 , 0,93 ir 0,2 [82]

Visos elastografijos technikos atspindi mechaninį kepenų parenchimos pokytį, formuojantis kepenų fibrozei [5,42]. Nepriklausomai nuo to, skirtingos elastografijos sistemos (TE, pSWE, 2D-SWE ar MRE) skiriasi tarpusavyje šlyties bangų sužadavimo metodu (mechaninis impulsas ar ARFI), stūmimo impulso dažniu, šlyties bangų/audinio standumo skaičiavimo metodu (moduliu), tiriamo kepenų audinio plotu [15,19,69,72,83,84]. Šie skirtumai apsunkina skirtingais metodais gautų rezultatų palyginimą [16,85].

Kepenų audinio standumas matuojamas elastografinėmis sistemomis nėra specifinis ir gali būti pakitęs nepriklausomai nuo kepenų audinio fibrozės. Išmatuojamas netikslus kepenų standumas gali būti dėl fiziologinės paciento būklės: (postprandialinė būklė, netinkamas kvėpavimo sulaikymas, neseniai buvęs fizinis aktyvumas), gretutinių, su kepenų fibroze nesusijusių susirgimų (hepatinių venų stazė, dešinėsios širdies nepakankamumas, uždegiminė reakcija, pvz. ūminis hepatitas, cholestazė, vartų venos trombozė, steatozė, padidėjęs intraabdominalinis spaudimas, morbidinis nutukimas, geležies kaupimo ligos) ir tyrėjo patirties [6,15–18,85].

### 1.2.3 Kiti, į klinikines gaires neįtraukti, kiekybinio vaizdinimo metodai.

#### 1.2.3.1 Kompiuterinė tomografija (CT)

Tai vienas plačiausiai paplitusių radiologinių diagnostinių metodų, naudojamų klinikinėje praktikoje, tačiau buvo laikomas menkai tinkamu kiekybiniam kepenų fibrozės vertinimui, išskyrus galutinę kepenų fibrozės stadiją, taip pat kepenų cirozės komplikacijas: portinė hipertenzija, kepenų vartų venos trombozė ir kaverninė transformacija, portosisteminės kolateralės, ascitas, kepenų ląstelių karcinoma (HCC)[86]. Konvencinis CT vertinant kepenų morfologinius pokyčius, tokius kaip kepenų venų diametrų sumos santykis su uodeguotosios skilties-dešinės skilties santykiu [87] ar kepenų

segmentų tūrio santykio ir blužnies tūrio didėjimas [88], leido atskirti atskiras kepenų fibrozės stadijas.

Naudojant rutininis CT vaizdus su papildoma programine įranga, vertinant pilkos skalės intensyvumą (CT tekstūros analizė) [89] ar kepenų paviršiaus mazguotumą [90,91], taip pat buvo galima kiekybiškai įvertinti kepenų pažeidimą.

### 1.2.3.2 Kitos magnetinio rezonanso galimybės

Ne tik MR elastografija galima įvertinti kepenų difuzinius pokyčius. Naudojant jautrumu paremtas sekas (SWI), kurios rutiniškai naudojamos neuroradiologijoje ir leidžia nustatyti geležies, hemoglobino ar kalcio depozitus.

Formuojantis fibrotiniam audiniui kepenyse didėja ir geležies depozicija. Kelių autorių darbai parodė, kad panaudojant SWI seką galima įvertinti kepenų fibrozės laipsnį [92,93]. Tiesa, didesnė diagnostinė vertė stebėta nustatant pažengusią fibrozę ir kepenų cirozę.

Difuzijos seka (DWI) ir matomo difuzijos koeficiento (ADC) žemėlapis taip pat buvo mėgintas naudoti vertinant kepenų fibrozės laipsnį, tačiau kiti faktoriai, tokie kaip geležies depozicija, uždegiminiai pakitimai, kepenų steatozė ar kepenų parenchimos sritys greta judančių ar su dujomis esančių organų, gali iškreipti rezultatus [94,95].

MR perfuzija su gadolinio etoksibenzildietilientriaminpentaacetatine rugšimi (Gd-EOB-DTPA) gali parodyti kepenų fibrozės pokyčius. Vykstant kolageno depozicijai obliteruoja sinusoidai, sulėtėja vartų venos kraujo tėkmė ir formuojasi intrahepatiniai šuntai. Vertinant šiuos kepenų perfuzijos pokyčius keli autoriai atskyrė skirtingas kepenų fibrozės stadijas [69,70]. Be to, dinaminis MR perfuzijos tyrimas vertinant laiko-intensyvumo kreives leido kiekybiškai įvertinti hepatocitų funkcinį aktyvumą [96,97].

Didėjant ECM kiekiui kepenyse vystantis kepenų fibrozei kinta T1 ir T2 relaksacijos laikas. MR kartografavimas (*angl. mapping*) leidžia įvertinti kepenų ekstraląstelinį tūrį natyviuose ir po kontrastiniuose MR vaizduose. Keli autoriai nustatė, jog MR kartografavimas padeda atskirti reikšmingą kepenų fibrozę pacientams sergantiems pirminiu sklerozuojančiu cholangitu ir NAFLD [98,99].

### 1.2.3.3 Branduolinės medicinos tyrimai

Įvairūs konvencinės branduolinės medicinos ir pozitronų emisijos tomografijos radioindikatoriai, gali atspindėti su kepenų fibroze susijusius vykstančius imunologinius, fibroblastų ir žvaigždinių ląstelių pokyčius, įvertinti kolageno depoziciją, hepatocitų struktūros ir funkcijos pokyčius [25]. Daugelio radioindikatorių tyrimai, kol kas, tik preklinikinėje fazėje. Pavyzdžiui  $^{99m}\text{Tc}$  žymėtas pegiliuotas arginino-glicino-aspartato rūgšties dimeras ( $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2) atspindintis kepenų žvaigždinių ląstelių aktyvaciją ar  $^{99m}\text{Tc}$  žymėtas kolageną surišantis peptidas 1495 ( $^{99m}\text{Tc}$ -CBP1495) reprezentuoja kolageno kiekį kepenų audinyje [100–102].

Klinikinėje praktikoje Japonijoje naudojamas  $^{99m}\text{Tc}$ -glikozilintas serumo albuminas ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA) jungiasi prie asialoglikoproteino receptorių esančių hepatocito membranoje ir atspindi funkcionuojančių hepatocitų kiekį ( $^{99m}\text{Tc}$ -GSA yra registruotas tik Japonijoje). Naudojant  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA apskaičiuoti parametrai - vidutinė standartizuota telkimosi vertė ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ), kepenų santykis su kepenų ir širdies santykiu po 15 minučių ( $\text{LHL}_{15}$ ) ar kepenų klirensas [28,103]. Be to, apskaičiuotas maksimalaus ir vidurinio telkimosi santykis parodė kepenų fibrozės heterogeniškumą skirtingose kepenų parenchimos zonose [104].

Seniai pastebėta, kad iminodiacetinės rūgšties derivatai taip pat atspindi kepenų funkciją ir gali atskirti hepatocitų pažeidimą [105]. Vertinant kepenų funkciją jų rezultatai koreliuoja su indocianino žaliujo testu [106].  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninas ( $^{99m}\text{Tc}$ -2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetilfenil)-amino]-2-oksoetil]imino] biacetinė rūgštis) jungiasi prie hepatocito bazolateralinėje membranoje esančių OATP ir patenka į ląstelės vidų, bei išskiriamas į tulžies latakus per MRP2 ir MRP3 receptorius esančius apikalinėje membranoje pakitęs [106,107]. Šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje iminodiacetinės rūgšties derivatas  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninas naudojamas prognozuoti būsimą kepenų funkcinį tūrį po kepenų rezekcijos [36,108]. Funkcinis kepenų tūris įvertintas su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu leidžia tiksliau prognozuoti būsimą kepenų funkciją nei anatominis kepenų tūris, nes atspindi hepatocitų funkciją [37]. Keliuose moksliniuose darbuose hepatocitų funkcijos vertinimas naudojant  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeniną patikimai atskyrė kepenų fibrozės stadijas pacientams, sergantiems lėtiniu virusiniu hepatitu ir sklerozuojančiu cholangitu [59,109].

#### 1.2.3.4 Dirbtinis intelektas

Dirbtinio intelekto vieta, vertinant kepenų difuzinių ligų pakitimus, nagrinėjama naudojant tiek dedikuotus kiekybinius vaizdinimo metodus (USE ar MRE), tiek rutininius vaizdinės diagnostikos metodus, tokius kaip CT ar konvencinis ultragarsinis tyrimas [21]. Šioje metaanalizėje autoriai nurodo, jog daugelio naudotų dirbtinio intelekto modelių diagnostinis tikslumas, nustatant kliniškai reikšmingą ( $\geq F2$ ) kepenų fibrozę, buvo daugiau nei 85%. Įvesties duomenims panaudojant rutininius laboratorinius tyrimus, tokius kaip ALT (alanininė aminotransferazė), AST (asparagininė aminotransferazė), trombocitų skaičius ir kitus, dirbtinio intelekto modelių diagnostinis tikslumas priklausomai nuo įvesties duomenų kiekio buvo 86% ir didesnis nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę. Be to, dirbtinio intelekto modelių tikslumas buvo didesnis nei konvencinių laboratorinių tyrimų skaičiuoklių [110].

Naudojant vaizdinių tyrimų (konvencinio UG, USE, CT, MR ir MRE) duomenis, dirbtinio intelekto modeliai gebėjo tiksliai nustatyti kliniškai reikšmingą, pažengusią kepenų fibrozę ir kepenų cirozę - AUROC atitinkamai 0,86, 0,92, 0,85. Svarbu atkreipti dėmesį, jog dirbtinio intelekto modeliai panašiai gerai veikė tiek tiriant didelės rizikos, tiek bendrą populiaciją [111].

### 1.3 Apibendrinimas

Kepenų fibrozė išlieka aktuali klinikinė problema, o fibrozės stadijos nustatymas svarbus tiek pradedant gydymą, tiek siekiant įvertinti taikomo gydymo atsaką. Nepaisant gausaus įvairių neinvazinių diagnostinių metodų pasirinkimo, nuo paprastų laboratorinių tyrimų, jų kombinacijų, konvencinių ir molekulinį vaizdinimo metodų iki dirbtinio intelekto, vis dar išlieka daug neatsakytų klausimų. Trūksta validacijos duomenų, sunku tarpusavyje palyginti esamus patvirtintus metodus, mažai tvirtų duomenų apie neinvazinių tyrimų naudojimą vertinant atsaką į gydymą ir kepenų fibrozės regresiją [16]. Klinikinių gairių patvirtinti metodai taip pat yra kaip pagalbinė priemonė ir dažniausiai naudojami atmesti reikšmingos kepenų fibrozės diagnozė mažos rizikos populiacijoje [7].

Patvirtinti elastografijos metodai nėra specifiški tik kepenų fibrozei: uždegiminiai kepenų parenchimos pakitimai, cholestazė, amiloidozė, limfoma, taip pat fiziologinės būklės (būklė po valgio ar fizinio aktyvumo) gali taip pat įtakoti elastografijos rezultatus [83].



Kitiems radiologiniams metodams, tokiems kaip CT ar MR variacijos, vis dar trūksta duomenų patvirtinti jų rutininį naudojimą. Molekulinio vaizdinimo metodai, nepaisant kitokio vaizdinimo principo ir teorinės galimybės atspindėti molekulinis pakitimus vykstant fibrozei, šiuo klausimu tyrinėti menkai .

Visi šie aspektai skatina ir toliau ieškoti optimalaus neinvazinio metodo, leidžiančio patikimai ir tiksliai įvertinti pokyčius pacientams, sergantiems difuzine kepenų liga.

## 2. DARBAI DISERTACIJOS TEMA

### 2.1 Straipsniai disertacijos tema

1. Jocius, D.; Vajauskas, D.; Mikelis, K.; Jokubauskiene, S.; Jakutiene, J.; Strupas, K.; Tamosiunas, A.E. Quantitative Assessment of Liver Impairment in Chronic Viral Hepatitis with [<sup>99m</sup>Tc]Tc-Mebrofenin: A Noninvasive Attempt to Stage Viral Hepatitis-Associated Liver Fibrosis. *Medicina* **2022**, *58*, 1333. <https://doi.org/10.3390/medicina58101333>
2. Jocius, D.; Vajauskas, D.; Samuilis, A.; Mikelis, K.; Jokubauskiene, S.; Strupas, K.; Tamosiunas, A.E. Assessing Liver Fibrosis Using 2D-SWE Liver Ultrasound Elastography and Dynamic Liver Scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin: A Comparative Prospective Single-Center Study. *Medicina* **2023**, *59*, 479. <https://doi.org/10.3390/medicina59030479>

### 2.2 Pranešimai disertacijos tema:

#### 2.2.1 Žodiniai pranešimai

1. D. Jocius, D. Vajauskas. Nuclear medicine in chronic liver disease. BCR 2018. 2018 spalio 4-6 d.
2. D. Jocius, A. Samuilis, A. E. Tamosiunas. Quantitative assessment of diffuse chronic liver disease (CLD) by imaging. BCR 2018. 2018 spalio 4-6 d.
3. D. Jocius, D. Vajauskas, A. E. Tamosiunas. Usage of hepatobiliary scintigraphy imaging in stratification of patients with chronic viral hepatitis. Tarptautinis kongresas EANM2020, Virtualus renginys 2020 spalio 22-30 d.
4. D. Jocius, D. Vajauskas, A. E. Tamosiunas. Chronic liver disease stratification with hepatobiliary scintigraphy. The Joint Meeting of EAA, ISGA and ICEM2022, Vilnius (Lietuva) 2022 rugpjūčio 24-27 d.
5. D. Jocius, D. Vajauskas, A. E. Tamosiunas. Dynamic liver scintigraphy - quantitative tool in chronic liver disease. BCR 2022. Talinas (Estija) 2022 spalio 6-8 d.

## 2.2.2 Stendiniai pranešimai

1. D. Jocius, D. Vajauskas, A. E. Tamosiunas. Dynamic liver scintigraphy - quantitative tool in chronic liver disease? (EP-0250). Tarptautinis kongresas EANM2019, Barselona (Ispanija) 2019 spalio 12-16d .

### 3. DARBO METODOLOGIJA

#### 3.1 Tyrimo organizavimas

Biomedicininiam tyrimui atlikti 2018 liepos 3 d. buvo gautas Vilniaus Regioninio Biomedicininų tyrimų Etikos komiteto leidimas Nr. 158200-18/7-1053-552 (1 priedas). Tyrimo vieta: Vilniaus Universiteto Ligoninės Santaros Klinikos (VULSK). Tyrimas užregistruotas VULSK Biomedicininų tyrimų registracijos sistemoje, Nr. 18-C-1879.

2016 - 2022 m. atliktas vieno centro prospektyvinis stebėjimo tyrimas, kuris nekeitė tolesnės paciento gydymo ar stebėjimo taktikos.

Tyrimo metu atlikti standartizuoti ir VULSK patvirtinti diagnostiko metodai.

#### 3.2 Tiriamieji pacientai

Į perspektyvinį tyrimą buvo pakviesti VULSK tirti ir gydyti pacientai, atitinkantys įtraukimo kriterijus (2 lentelė). Į tiriamųjų ir kontrolinę grupes pacientai skirstomi nebuvo.

**2 lentelė.** Tiriamųjų pacientų įtraukimo ir neįtraukimo kriterijai.

<b>Įtraukimo kriterijai</b>	<b>Neįtraukimo kriterijai</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pasirašytas informuoto asmens sutikimas prieš pradant bet kokią su tyrimu susijusią veiklą.</li><li>• Pacientai vyrai ir moterys, 18 metų ir vyresni.</li><li>• Pacientai, kuriems dėl įtariamos ar patvirtintos difuzinės kepenų ligos sukeltos lėtinio virusinio hepatito gydančio gydytojo suplanuota ir paskirta kepenų parenchimos biopsija.</li><li>• Pacientai nėra pradėję gydymo antivirusiniais vaistais prieš lėtinį hepatitą.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Paciento nesutikimas dalyvauti biomediciniame tyime.</li><li>• Nekoreguoti kraujo krešėjimo sutrikimai.</li><li>• Ūminė difuzinė kepenų liga, cholestazinė kepenų liga, infiltracinė ar židininė kepenų liga, širdies nepakankamumas.</li><li>• Anksčiau gydytas virusinis hepatitas.</li><li>• Asmenys, priklausantys pažeidžiamoms asmenų grupėms.</li><li>• Kontraindikacijos kepenų biopsijai.</li></ul>

### 3.3 Pacientų pakvietimo dalyvauti biomediciniame tyrime procedūra

Visi pacientai, kuriems įtariant ar patvirtinus lėtinį virusinį hepatitą gydančio gydytojo buvo suplanuota ir paskirta kepenų parenchimos biopsija, 2018 08 – 2020 01 laikotarpiu buvo pakviesti dalyvauti biomediciniame tyrime. Pirminės konsultacijos metu tyrėjas paaiškino tyrimo tikslus, tyrimo eigą, paciento teisę ir galimybę bet kuriuo metu nepriklausomai nuo priežasties pasitraukti iš tyrimo. Pacientams buvo skirta pakankamai laiko perskaityti informuoto asmens sutikimo formą, versija 1.1 (2 priedas), iškilus neaiškumams pacientas buvo papildomai informuojamas ir atsakoma į jam iškilusius klausimus. Vienas informuoto asmens sutikimo formos egzempliorius su paciento ir tyrėjo parašais atiduodamas pacientui, kitas paliktas saugojimui tyrimo centre.

Pacientui, sutikusiam dalyvauti tyrime, siekiant apsaugoti asmens duomenų konfidencialumą, suteiktas specialus kodas. Sąrašas, su pacientų vardais ir pavardėmis susiejami su kodu saugomi tyrėjo segtuve. Visi, su tyrimų susiję dokumentai, saugomi rakinamoje spintoje, į kurią prieigą turi tik tyrėjai.

### 3.4 Biomedicininio tyrimo duomenų rinkimo etapai

#### 3.4.1 Pirminė paciento konsultacija

Pagal tyrimo metu galiojusią klinikinę praktiką, pacientams prieš pradėdant antivirusinį lėtinio virusinio hepatito gydymą, buvo indikuotina kepenų biopsija nustatyti kepenų fibrozės laipsnį. Pirminės konsultacijos metu, pacientas supažindinamas su biomedicininio tyrimu, kepenų 2D-SWE elastografijos ir dinaminės kepenų scintigrafijos su <sup>99m</sup>Tc-mebrofeninu bei kepenų parenchimos biopsijos procedūromis.

Šiame etape buvo renkami šie duomenys:

- Amžius (pilnas metų skaičius pasirašant informuoto asmens sutikimo formą),
- Lytis,
- Virusinio hepatito tipas,
- Žmogaus imunodeficito virusinės infekcijos buvimas.

### 3.4.2 Vaizdinių tyrimų etapas

1. Kepenų 2D-SWE elastografijos metu buvo renkami kepenų standumo matavimo duomenys (kepenų standumas kilopaskaliais (kPa))
2. Kepenų dinaminės scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu tyrimo metu skaičiuojami kepenų dinaminiai ir statiniai parametrai, taip pat skaičiuojamas kepenų klirensas (rodikliai nurodyti 5.6.2 punkte)

### 3.4.3 Tyrimo etapas po kepenų biopsijos

Po kepenų biopsijos renkami duomenys apie pačią biopsijos procedūrą (biopsinių stulpelių skaičius, bendras biopsinių stulpelių ilgis, naudotos biopsinės adatos diametras). Gavus histologinį atsakymą, kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR (virusinio hepatito histologinių duomenų metaanalizė) klasifikaciją; 3 lentelė), hepatito aktyvumo indeksas (HAI; 4 lentelė), kepenų steatozės laipsnis (%).

#### 3 lentelė. METAVIR klasifikacija (pagal [60]).

Apibūdinimas	METAVIR klasifikacija
Nėra fibrozės	F0
Fibrozinis periportinio tarpo išsiplėtimas	F1
Kelios fibrozinės pertvaros ir septos	F2
Daugybinės pertvaros ir septos	F3
Cirozė	F4

#### 4 lentelė. Hepatito aktyvumo indeksas pagal Ishak (pagal [10]).

Apibūdinimas	Ishak vertinimas
„Gabalinė“ ( <i>angl. piecemeal</i> ) nekrozė	0-4
Susiliejanči nekrozė	0-6
Fokali nekrozė, apoptozė ir focalus uždegimas	0-4
Periportinis uždegimas	0-4

Totalus nekrotinis-uždegiminis aktyvumas vertinamas 0-18 balų skalėje

### 3.5 Tyrimo imties galios skaičiavimas

Tyrimo imtis apskaičiuota remiantis literatūroje randamais šlyties bangų elastografijos vidurkiais. Kelių metaanalizių duomenimis randamas

vidutinis šlyties bangų elastografijos diagnostinis tikslumas vertinant plotą po kreive yra 0,8-0,9 [112,113]. Tikėdamiesi 15 procentų skirtumo tarp kepenų elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu tyrimo matavimų ir remdamiesi Hajian-Tilaki pateiktomis tiriamųjų imties skaičiavimo lentelėmis apskaičiavome, kad norint pasiekti 80 procentų tyrimo galią ir 95 procentų patikimumo intervalą tyrimui reikės 70 tiriamųjų imties [114].

### 3.6 Procedūros

Neinvaziniai radiologiniai tyrimai pacientams buvo atliekami tą pačią dieną, vienas paskui kitą. Pirmas tyrimas buvo kepenų 2D-SWE elastografija, antras – kepenų dinaminė scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu.

Pacientai, sutikę dalyvauti tyrime prieš atliekant vaizdinius neinvazinius tyrimus buvo informuojami apie pasirošimą:

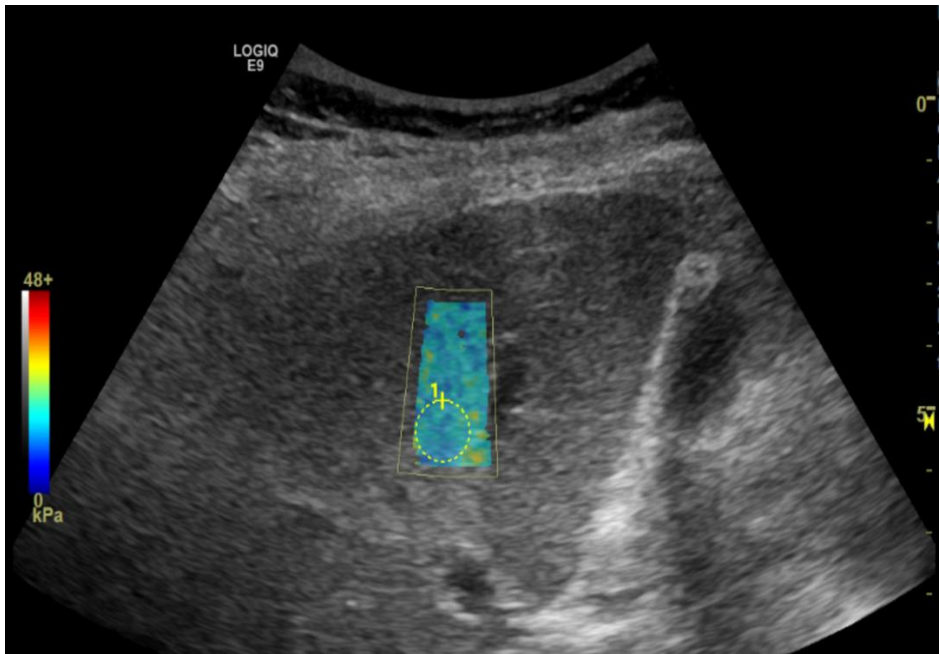
- Pacientas prieš tyrimą turėjo būti pailsėjęs bent 10-15 minučių,
- Pacientai turėjo būti nevalgę bent 2 valandas iki atliekamų tyrimų,
- Pacientai bent 4 valandas iki atliekamų tyrimų turėjo nerūkyti, negerti kavos ar energetinių gėrimų.

#### 3.6.1 Kepenų 2D-SWE elastografija

Kepenų 2D-SWE elastografija buvo atliekama General Electric (GE) Logiq E9 (GE Healthcare, Wauwatosa, WI) ultragarso sistema su konveksiniu C1-6 davikliu. 2D-SWE elastografija atlikta gulintiems pacientams pakėlus dešinę ranką virš galvos (kad prasiplėstų tarpšonkauliniai tarpai). Matavimai atlikti dešinėje kepenų skiltyje (S5, S6 ar S7 segmentuose) pacientams sulaukiant kvėpavimo neutralioje (tarpinėje tarp įkvėpimo ir iškvėpimo) fazėje. Elastografijos matavimo langas buvo nustatomas kepenų parenchimos plote vengiant stambių kraujagyslių, bent 1 cm atstumu nuo kepenų kapsulės. Maksimalus ROI pozicionavimo gylis 6 cm. ROI dydis buvo 1 cm skersmens, apvalus. Matavimai buvo atliekami tik patikimuose elastogramos plotuose (matavimo pavyzdys 5 paveiksle).

Viso atlikta 10 matavimų, išreikštų kPa. Patikimi rezultatai vertinti kai tarpkvartilinio diapazono ir medianos santykis (IQR/M) buvo mažiau nei 30%.

2D-SWE tyrimas atliktas pagal Barr ir kolegų [83] bei Dietrich ir kolegų [15] rekomendacijas.



**5 paveikslas.** 2D-SWE matavimas. ROI (apskritimas žymėtas punktyrine linija, 1 cm skersmens) pozicinuotas homogeniška elastogramos plose (stačiakampis žymėtas vientisa linija), išvengiant stambių kraujagyslių, daugiau nei 1 cm nuo kepenų kapsulės.

### 3.6.2 Kepenų dinaminė scintigrafija su $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu

Kepenų dinaminė scintigrafija buvo atliekama su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu ( $^{99m}\text{Tc}$ -2,2'-[[2-[(3-bromo-2,4,6-trimetilfenil)-amino]-2-oksoetil]imino] biacetinė rūgštis) (Bridatec, GE Healthcare). Radioindikatorius ruošiamas steriliomis sąlygomis traukos spintoje. Po surišimo preparatas inkubuojamas kambario temperatūroje 15 min.

Paruoštas  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninas injekuotas į veną pacientui jau gulint gama kameroje (injekuoto aktyvumo mediana 205,5 megabekerelių (MBq) ( $\pm 14.15$  MBq)).

Tyrimas atliktas dviejų detektorių SPECT/CT gama kamera (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) naudojanat mažos energijos didelės raiškos kolimatorius (energijos langas 130-150 kiloelektronvoltai (keV), 64x64 matrica). Pacientui gulint ant nugaros atlikta dinaminė planarinė scintigrafija į tyrimo lauką įtraukiant kepenis ir širdį. Dinaminis skenavimas darytas iškart po  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenino injekcijos ir truko 30 minučių, paskui atliktas statinis 10 min. skenavimas.

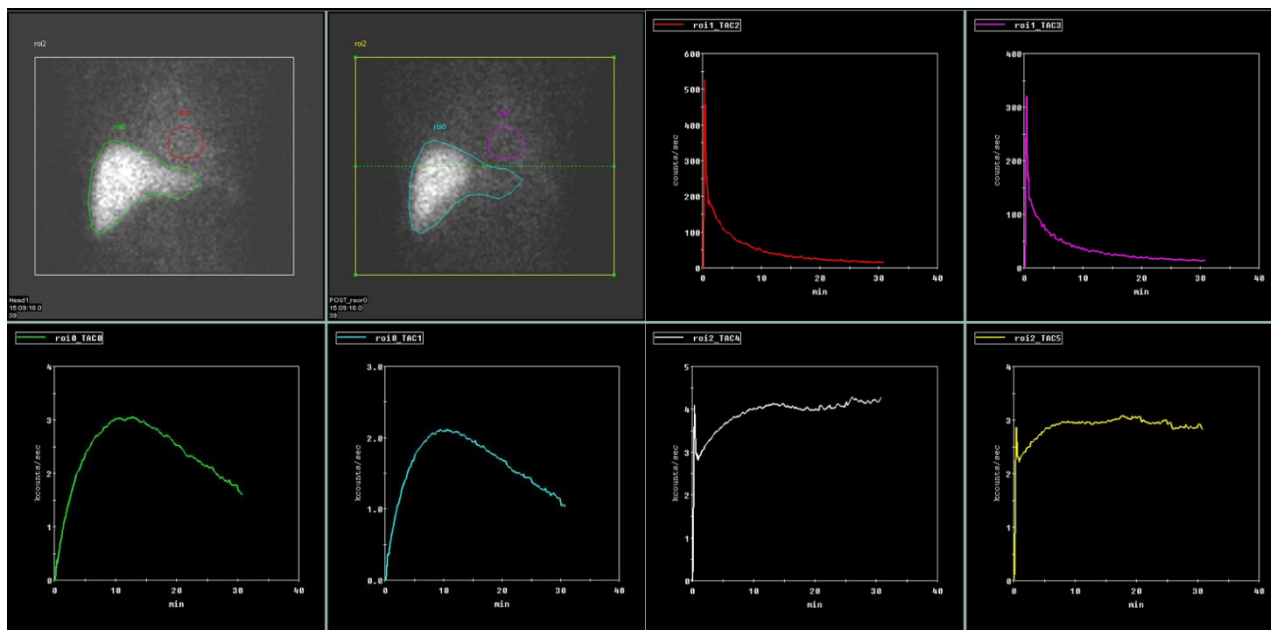


Tyrimo vaizdai rekonstruoti naudojant GE Xeleris 2 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) darbo stotį. ROI pozicionavimui ir tolesniam skaičiavimui buvo naudojamas geometrinio vidurkio duomenų rinkinys sugeneruotas iš priekinės ir užpakalinės skenavimo projekcijų.

ROI buvo pozicionuojami apimant visą kepenų plotą, atskirai dešinę ir kairę skiltį, bei apimant mažas parenchimos vietas.

Dinaminiai scintigrafiniai rodikliai – laikas iki piko (TTP, minutės; *angl. time to peak*), laikas iki ½ piko (halfTTP, minutės; *angl. time to half peak*), 30 min. ir piko santykis (30/peak), kreivės kilimo indeksas (Slope, impulsai/s; matuota tarp 150 s ir 350 s tyrimo pradžioje). Statinis rodiklis BLUR (*angl. blurring of liver uptake remnant*) – matuotas likutinis bendras radioindikatoriaus kiekis lyginant su fonu po 30 min.

Atskirai suskaičiuotas kepenų klirensas (LCL; *angl. liver clearance*) pagal Ekman ir kolegas [115] ir išreikštas %/min – apibudina <sup>99m</sup>Tc-mebrofenino klirensą iš kraujo į tulžies takus, kurį atlieka hepatocitai. LCL koreguotas kūno paviršiaus plotui (BSA) ir kepenų plotui (LA), siekiant gauti nuo paciento ir nuo kepenų ploto nepriklausomus rezultatus. Atitinkamai gauti rodikliai – LCL\_m<sup>2</sup> (%/min/m<sup>2</sup>) ir LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> (%/min/m<sup>2</sup>/dm<sup>2</sup>). Skaičiuojant LCL priekinėje ir užpakalinėje projekcijose pažymėti ROI: visas tyrimo plotas, kepenų plotas ir širdies plotas, atspindintis pritekėjimo funkciją (6 paveikslas).



**6 paveikslas.** LCL skaičiavimas. Priekinėje ir užpakalinėje projekcijose pažymėtas kepenų plotas (žalia ir elektrinė mėlyna), širdies plotas (raudona ir rožinė) ir visas tyrimo plotas (balta ir geltona). Skaičiavimai atlikti pagal Ekman ir kolegas [115].

### 3.6.3 Kepenų biopsijos procedūra

Kepenų biopsija atlikta trumpu periodu (2 savaitių laikotarpiu) po padarytų vaizdinių tyrimų. Kepenų biopsijai naudota 18G biopsine adata, naudojant automatinę biopsinį šautuvą (Pajunk, Vokietija). Procedūra atlikta vietinėje nejautroje. Biopsijos metu punktuojama dešinė kepenų skiltis norint maksimaliai atitikti 2D-SWE matavimo zoną ir paimami 2-3 biopsiniai stulpeliai (minimalus ilgis 3 cm.) siekiant gauti bent 10 portinių traktų adekvačiam histologiniam ištyrimui. Gauta medžiaga buvo fiksuojama 40% formaldehido tirpale.

### 3.6.4 Kepenų biopsinės medžiagos pataloginis ištyrimas

Kepenų audinio biopsiniai stulpeliai buvo fiksuoti 10% buferinio formalino tirpale ir įlieti į parafiną. 3-4  $\mu\text{m}$  audinio pjūviai nudažyti hemtoksilino eozino metodu histologiniam įvertinimui, PAS (*Periodic acid-Schiff*) metodu glikogeno sankaupų vertinimui ir GSPS (*Gordon and Sweet's picrosirius*) metodu išryškinančiu kolageną ir retikulines skaidulas fibrozės įvertinimui. Histologinį ištyrimą atlikto patologas, turintis patirties kepenų patologijos srityje. Histologiškai vertintas hepatito aktyvumo indeksas (HAI), kepenų fibrozės laipsnis pagal Ishak, bei pusiau kiekybiškai įvertinta steatozės pažeistų kepenų dalis procentais.

#### **5 lentelė.** Hepatito aktyvumo vertinimo schema pagal Ishak [116].

Požymis	Kategorijos aprašymas	Balas
Periportinė ir periseptinė laiptinė nekrozė (sandūros “ <i>interface</i> ”hepatitas)	Nėra	0
	Pavienė (židininė, keliuose portiniuose traktuose)	1
	Pavienė/vidutinė (židininė, daugumoje portinių traktų)	2
	Vidutinė (išplitusi mažiau negu 50% traktų ar septų)	3
	Ženkli (išplitusi daugiau negu 50% traktų ar septų)	4
Susiliejanti nekrozė	Nėra	0
	Židininė susiliejanti nekrozė	1
	Trečios zonos nekrozė keliuose srityse	2

Požymis	Kategorijos aprašymas	Balas
	Trečios zonos nekrozė daugumoje sričių	3
	Trečios zonos nekrozė ir pavieniai portocentriniai (P-C) tiltai	4
	Trečios zonos nekrozė ir daugybiniai P-C tiltai	5
	Panacinarinė ar multiacinarinė nekrozė	6
Židininė (taškinė) nekrozė, apoptozė ir židininis uždegimas	Nėra	0
	Vienas židinytis ar mažiau viename regėjimo lauke *	1
	2 – 4 židiniai regėjimo lauke *	2
	5 – 10 židinių regėjimo lauke *	3
	Daugiau negu 10 židinių regėjimo lauke *	4
Portinis uždegimas	Nėra	0
	Neženklus, kelių ar visų portinių traktų	1
	Vidutinis, kelių ar visų portinių traktų	2
	Vidutinis/ženklus, visų portinių traktų	3
	Ženklus, visų portinių traktų	4

Aktyvumo laipsnį sudaro morfologinių žymenų suma. Didžiausias galimas aktyvumo laipsnis – 18 balų.

Aktyvumo laipsnio vertinimas 1-3 – minimalus, 4-8 – mažas aktyvumas, 9-12 – vidutinis aktyvumas, 13-18 – didelis aktyvumas

\* - mikroskopo objektyvo padidinimas - 10 kartų

**6 lentelė. Kepenų fibrozės vertinimas ( METAVIR) [60]**

Fibrozės laipsnis	Vertinimas (atsakymas)
0	nėra fibrozės
1	fibrozuoti išplėsti portiniai traktai, nėra septų
2	pavienės portinės septos
3	gausios septos, tačiau nėra cirozės
4	cirozė

### 3.7 Statistinė duomenų analizė

Tyrimo metu gauti duomenys vertinti naudojant Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2018), IBM SPSS Statistics (Versija 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.), MedCalc Statistical Software (versija 20.116. MedCalc Software bv, Ostend, Belgija) ir Rstudio (versija 2022.07.2. RStudio Team.RStudio: Integrated Development Environment for R. Bostonas, MA).

Vertinant kintamųjų pasiskirstymą pasirinktas Shapiro-Wilk testas ir vertinta ar kintamieji yra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį. Priklausomai nuo duomenų pasiskirstymo buvo parenkami atitinkami parametriniai ar neparametriniai statistiniai tyrimo metodai bei parenkama ar duomenys bus atvaizduoti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (esant normaliajam pasiskirstymui), ar mediana ir diapozonu (jei duomenys nepasiskirstę pagal normalųjį skirstinį).

Tyrimo metu ieškota statistinio ryšio tarp histologinio kepenų biopsinės medžiagos tyrimo metu nustatyto kepenų fibrozės laipsnio ir 2D-SWE bei dinaminės scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu matavimų. Vidurkių palyginimui naudotas Studento t-testas jei kintamasis buvo pasiskirstęs pagal normalųjį pasiskirstymą ir Mann-Whitney U testas jei kintamasis nebuvo pasiskirstęs pagal normalųjį skirstinį. Ieškant skirtumų tarp trijų ar daugiau grupių remtasi dispersijos analize (ANOVA) arba Kruskal-Wallis H testu. Pearsono koreliacijos tyrimas ir Spearmano koreliacijos testas pasirinkti norint nustatyti koreliacijos koeficientus tarp kiekybinių kintamųjų. Binominės regresinės analizės modelis taikytas, siekiant išsiaiškinti ar atskirų kintamųjų kombinacija modelyje sėkmingai nuspėjo fibrozės stadijas. R programa Compbdt naudota norint palyginti dviejų skirtingų neinvazinių metodų rodiklių jautrumą ir specifiškumą, bei MedCalc ROC kreivių palyginimo funkciją naudojančią DeLong modelį naudota palyginti šių tyrimų plotus po kreivėmis. Nustatant tyrimų slenkstines vertes taikytas Youden indeksas. Statistinio patikimumo lygis buvo pasirinktas 0,05.

## 4. TYRIMO REZULTATAI

### 4.1 Tyrimo imties sudarymas

Mokslinio darbo duomenų rinkimo laikotarpiu nuo 2018 m. rugpjūčio mėn. iki 2020 sausio mėn. į pirminę konsultaciją atvyko 106 pacientai, kurie buvo pakviesti dalyvauti biomediciniame tyrime. Iš jų 72 pacientai sutiko dalyvauti tyrime ir atlikti diagnostinius tyrimus (2D-SWE ir dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu) bei kepenų parenchimos biopsiją. 71 pacientui buvo atlikti vaizdiniai tyrimai ir kepenų biopsija, vienam pacientui kepenų biopsija neatlikta dėl gretutinės patologijos, kuri buvo kontraindikacija invazinei procedūrai.

### 4.2 Bendrieji demografiniai tiriamųjų pacientų požymiai

Viso į tyrimą įtraukti 72 pacientai: 27 moterys (37,5%) ir 45 vyrai (62,5%). Vieno paciento, kuriam atlikti tik diagnostiniai tyrimai, duomenys įtraukti į diagnostinių tyrimų verčių skaičiavimą, tačiau nevertinta, kuomet rezultatai lyginti su kepenų biopsija.

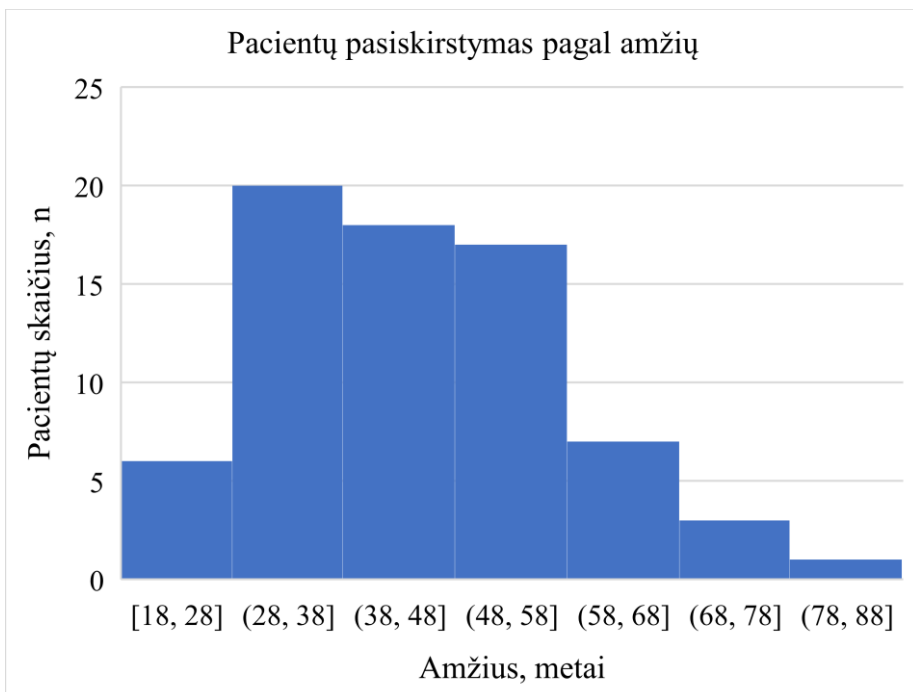
Vidutinis pacientų amžius buvo 45 metai (18 - 80 m.) Amžiaus pasiskirstymo histograma pateikta 7 paveiksle. Kaip matome, didžioji dalis tirtų pacientų (84%), darbingo amžiaus žmonės.

Didžioji dalis pacientų buvo užsikrėtę hepatito C virusu ( $n=68$ ) ir tik keli hepatito B virusu ( $n=4$ ). Iš visų tirtų pacientų 9 taip pat turėjo ir žmogaus imunodeficito viruso infekciją, tai sudarė 12,5% tiriamųjų. Visi pacientų duomenys pateikti 7 lentelėje.

#### 7 Lentelė. Pacientų klinikiniai ir demografiniai duomenys.

Kintamasis	Vertė
Lytis	
• Vyras	45 (62,5%).
• Moteris	27 (37,5%)
Amžius (metai)	45 m (18–80 m; SD $\pm$ 13m)
Svoris (kg)	82.28 kg (48–130 kg; SD $\pm$ 17,6 kg)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.83 kg/m <sup>2</sup> (17.51–41.97 kg/m <sup>2</sup> ; IQR $\pm$ 6,13)
BSA (m <sup>2</sup> )	1.98 m <sup>2</sup> (1.45–2.52 m <sup>2</sup> ; SD $\pm$ 0,23)
Tirtų pacientų viruso tipas	
HBV	4 (5,6%)
HCV	68 (94,4%)
HIV	9 (12,5%)

\* BMI – kūno masės indeksas; BSA – kūno paviršiaus plotas; HBV – hepatito B virusas; HCV – hepatito C virusas



**7 paveikslas.** Pacientų amžiaus pasiskirstymo histograma.

#### 4.3 Kepenų parenchimos biopsijos patologinio tyrimo rezultatai

71 pacientui atlikta kepenų parenchimos biopsija. Visų kepenų biopsijos procedūrų metu gauta pakankamai (diagnostinis) medžiagos (vidutinis bendras biopsinės medžiagos ilgis - 3,21 cm (SD ± 0,63 cm)). Nevertintinų kepenų biopsijų nebuvo. Histologinio tyrimo rezultatai pateikti 8 lentelėje.

**8 lentelė.** Histologinio tyrimo rezultatai.

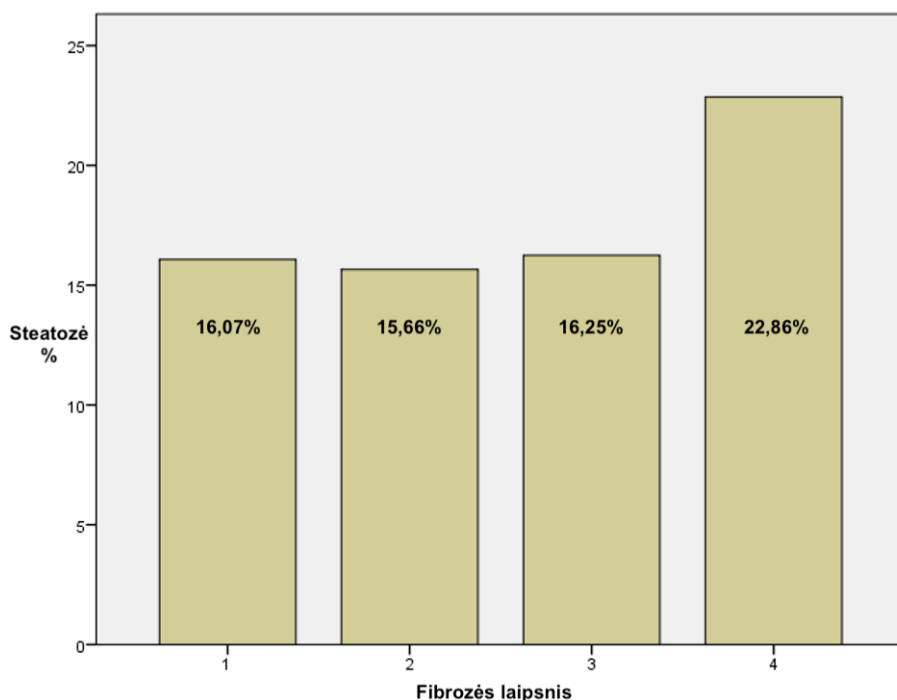
Kepenų fibrozės laipsnis pagal METAVIR	Pacientų skaičius	%
F1	14	19,7%
F2	38	53,5%
F3	12	16,9%
F4	7	9,9%
VISO	71	98,6%

Svarbu atkreipti dėmesį, jog histologinio tyrimo atsakymai pateikti visų, išskyrus vieną pacientą, kuriam kepenų biopsija neatlikta dėl tuo metu buvusių kontraindikacijų.

Pacientų pasiskirstymas tarp atskirų fibrozės grupių buvo nevienodas ( $p < 0,001$ ). Kaip matome iš 6 lentelės, atskirose kepenų fibrozės grupėse santykinai nedidelis tiriamųjų skaičius, pavyzdžiui kepenų cirozė nustatyta tik 7 pacientams (9,9%).

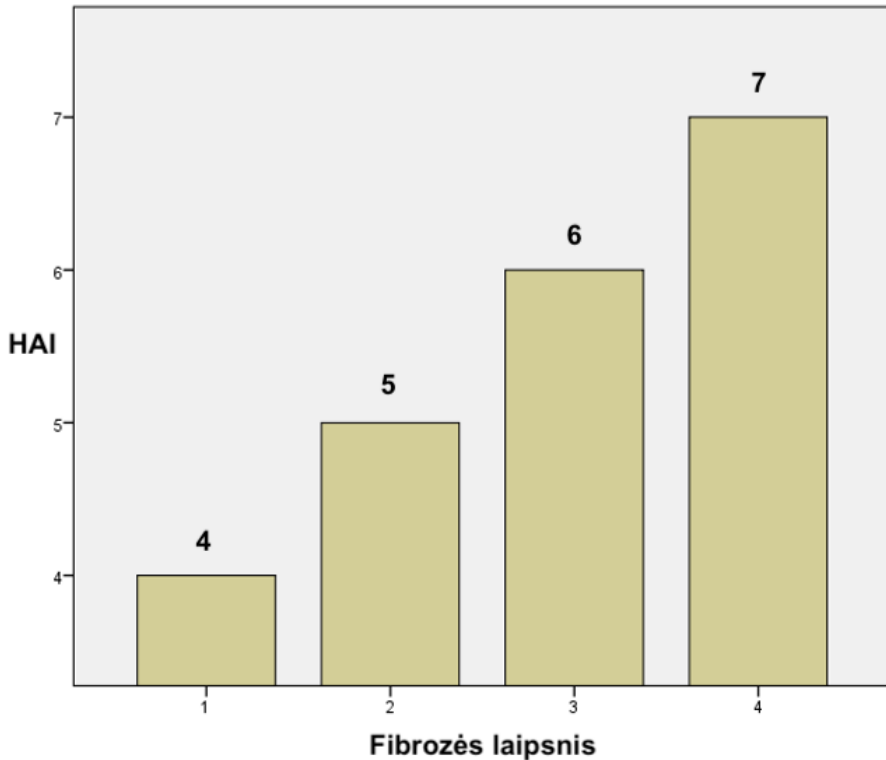
Kartu su kepenų fibroze patologinio tyrimo metu nustatytas ir kepenų steatozės laipsnis bei hepatito aktyvumo indeksas (HAI).

Kepenų bioptato patologijos tyrime nustatyta kepenų steatozės mediana buvo 10% (IQR 15), HAI mediana 5 (IQR 2). Kepenų steatozė buvo tolygiai pasiskirsčiusi tarp kepenų fibrozės grupių pacientų, statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėta ( $p = 0,505$ ) (8 paveikslas). Tuo tarpu HAI pasiskirstymas tarp kepenų fibrozės stadijų buvo nevienodas ( $p < 0,001$ ), jis stebėtas didesnis didėjant kepenų fibrozės stadijai – F1 HAI mediana 4 (IQR 1), F2 HAI mediana 5 (IQR 2), F3 HAI mediana 6 (IQR 1), F4 HAI mediana 7 (IQR 2) (9 paveikslas).



**8 paveikslas.** Steatozės pasiskirstymas tarp kepenų fibrozės stadijų – statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėta,  $p = 0,505$ .





**9 paveikslas.** HAI pasiskirstymas tarp kepenų fibrozės stadijų. Matome, kad didesnėje fibrozės stadijoje stebėtas didesnis hepatito aktyvumas, kuris statistiškai yra reikšmingas ( $p < 0,001$ ).

#### 4.4 Kepenų 2D-SWE elastografijos rezultatai

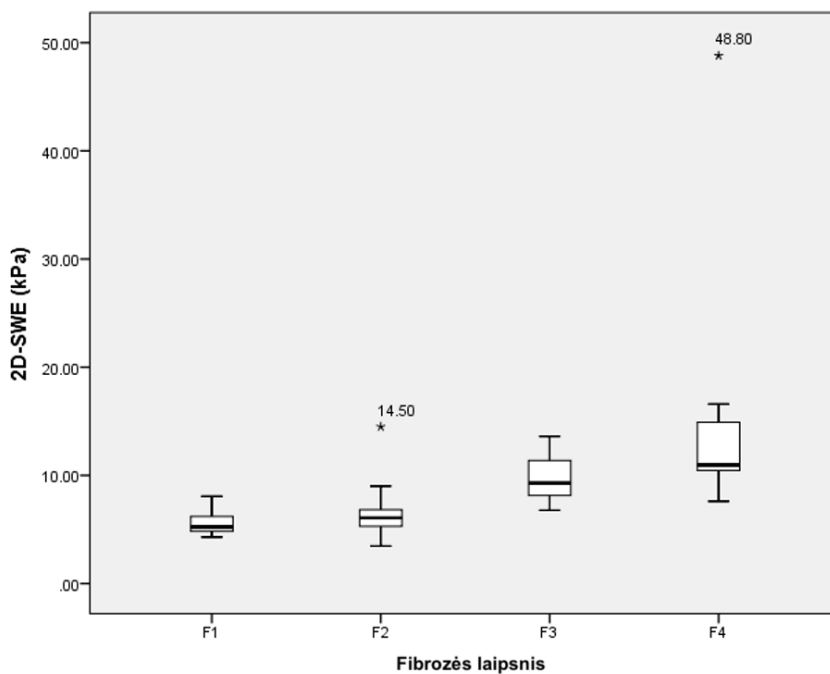
Prieš atliekant kepenų biopsiją, visiems pacientams atlikta kepenų 2D-SWE elastografija. 2D-SWE matavimai atlikti dešinėje kepenų skiltyje (S5, S6, S7 segmentuose). Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams atlikti matavimai buvo sėkmingi, nedidžiųjų matavimų (IQR/M santykis  $>30\%$ , neinformatyvus matavimas dėl anatominių savybių ar negalėjimo sulaukyti kvėpavimo) nebuvo. Visiems pacientams buvo atliekama 10 matavimų, apskaičiuojama kepenų standumo mediana, IQR/M santykis, kepenų standumas vertintas kPa.

Išmatuota kepenų standumo mediana – 6,73kPa (IQR 3,28), matavimų diapazonas svyravo nuo 3,47 iki 48,80 kPa. Pagal gautus histologinio tyrimo rezultatus, atsižvelgiant į METAVIR klasifikaciją, pacientai suskirstyti į keturias kepenų fibrozės stadijas. Kiekvienai fibrozės stadijai apskaičiuota mediana ir IQR (9 lentelė).

**9 lentelė.** Pacientų kepenų standumo medianos skirtingose fibrozės stadijose (p <0,001)

Fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)	Kepenų standumas (kPa), mediana	IQR	Diapazonas
F1	5,23 kPa	1,63	4,30-8,07 kPa
F2	6,08 kPa	1,71	3,47-14,50 kPa
F3	9,28 kPa	3,87	6,78-13,6 kPa
F4	10,97 kPa	6,47	7,61-48,8 kPa

Kaip matome iš 9 lentelės duomenų, didėjant kepenų fibrozės stadijai 2D-SWE elastografijos išmatuojama kepenų standumo mediana taip pat didėjo mūsų tiriamųjų grupėje. Šis skirtumas statistiškai buvo reikšmingas (p <0,001). Ši tendencija pavaizduota stačiakampėje diagramoje (10 paveikslas). Matome, jog F2 ir F4 kepenų fibrozės grupėse stebėtos kelios absoliučios išskirtys, kuomet išmatuotas ženkliai didesnis kepenų standumas.



**10 paveikslas.** Stačiakampė diagrama – matome kad, didėjant kepenų fibrozės laipsniui kepenų standumas didėja.

\* 2D-SWE – daugiaplokštuminė kepenų elastografija;

Suskirsčius pacientus pagal kepenų fibrozės stadijas į kliniškai reikšmingą ( $\geq F2$ ), pažengusią ( $\geq F3$ ) ir kepenų cirozę (F4) 2D-SWE elastografija statistiškai reikšmingai gebėjo atskirti minėtas pacientų grupes. Atskiriant  $\geq F2$  kepenų fibrozę išmatuota mediana 5,23 kPa (IQR 1,63) prieš 6,8 kPa (IQR 3,3) ( $p < 0,001$ ), atskiriant  $\geq F3$  kepenų fibrozę 5,94 kPa (IQR 1,8) prieš 10,15 kPa (IQR 4,8) ( $p = 0,004$ ) ir atskiriant F4 kepenų fibrozę 6,36 kPa (IQR 2,65) prieš 10,97 kPa (IQR 6,47) ( $p < 0,001$ ).

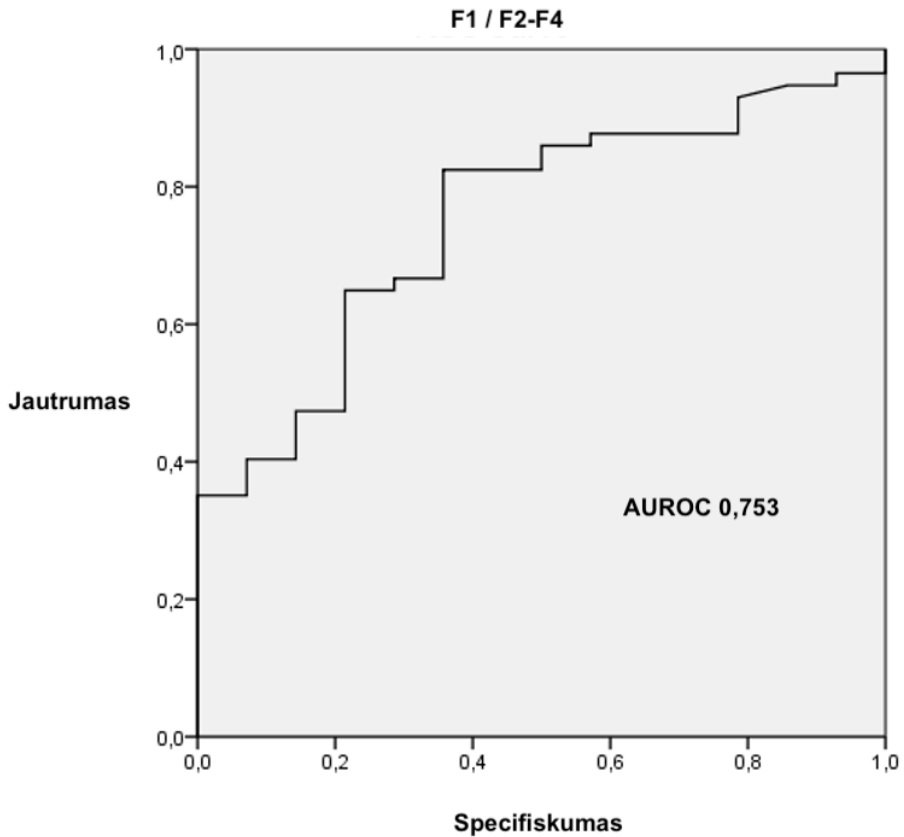
Siekiant įvertinti diagnostinį 2D-SWE elastografijos tyrimo tikslumą atlikta ROC kreivių analizė (11, 12, 13 paveikslas). Pagal ROC kreivių analizę matome, kad 2D-SWE elastografija leido gerai atskirti kliniškai reikšmingą fibrozę (AUROC 0,753;  $p = 0,001$ ) ir labai gerai atskirti pažengusią fibrozę (AUROC 0,934;  $p < 0,001$ ) bei kepenų cirozę (AUROC 0,917;  $p < 0,001$ ).

Pagal ROC kreives ir plotus po jomis apskaičiavus Youden indeksą nustatytos svertinės reikšmės, atskiriančios skirtingas kepenų fibrozės stadijas, naudojant 2D-SWE elastografiją (10 lentelė).

**10 lentelė.** Svertinės kepenų standumo, matuoto 2D-SWE elastografija, vertės.

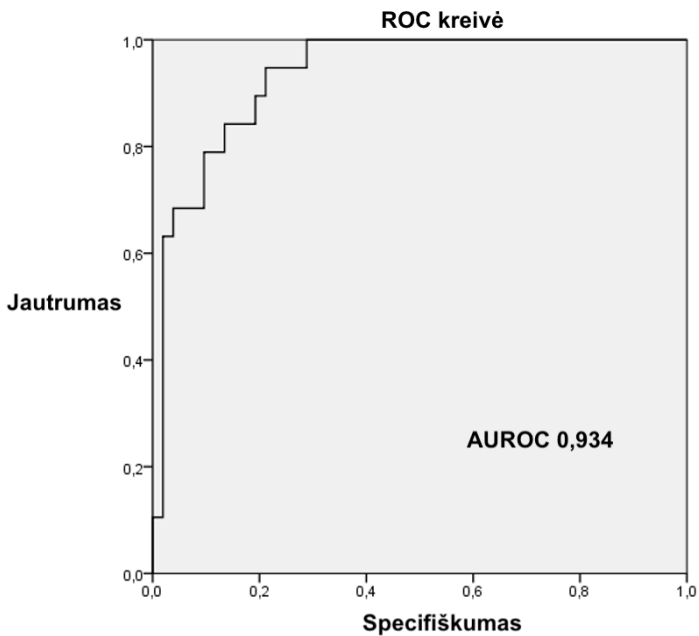
Kepenų fibrozė	2D-SWE (kPa)	AUROC	Jautrumas (%)	Specifiškumas (%)	p vertė
F1 / F2-F4	5,4 kPa	0,75	82	64	0,001
F1-F2 / F3-F4	7,16 kPa	0,93	89	79	<0,001
F1-F3 / F4	9,9 kPa	0,91	85	91	<0,001

\* 2D-SWE – daugiaplokštuminė kepenų elastografija; AUROC – plotas po sprendimus priimačiojo ypatybiu kreive ; kPa - kilopaskaliai

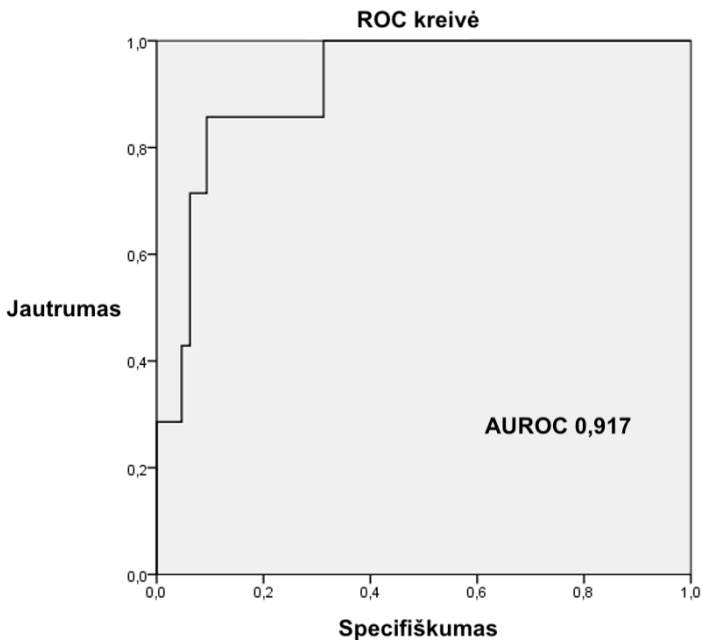


**11 paveikslas.** 2D-SWE elastografijos prognostinė vertė atskiriant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę (F1 / F2-F4).

2D-SWE elastografija geba teisingai nustatyti kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę daugiau nei 75% atvejų, tačiau AUROC mažiau nei 0,8 yra laikomas nepakankamu naudoti klinikinėje praktikoje [7].



**12 paveikslas.** 2D-SWE elastografijos prognostinė vertė atskiriant pažengusių kepenų fibrozės stadiją (F1-F2 / F3-F4).



**13 paveikslas.** 2D-SWE elastografijos prognostinė vertė atskiriant kepenų cirozę nuo likusių kepenų fibrozės stadijų (F1 – F3 / F4).

Mūsų tirtoje pacientų grupėje matome, kad 2D-SWE elastografija gebėjo labai tiksliai atskirti pažengusią fibrozę ir kepenų cirozę, atitinkamai 93% ir 91% atvejų. Tikėtinas kiek mažesnis diagnostinis tikslumas nustatant kepenų cirozę galėtų būti dėl santykinai mažos kepenų cirozės pacientų grupės.

Pagal gautus rezultatus matome, kad kepenų 2D-SWE elastografija atitinkamai gerai (nustatant kliniškai reikšmingą fibrozę) ir puikiai (nustatant pažengusią kepenų fibrozę ir kepenų cirozę) nusako skirtingus kepenų fibrozės laipsnius didelės rizikos populiacijoje. Nepaisant literatūroje nurodomų skirtumų tarp skirtingų gamintojų ir svertinių reikšmių nevienodumo, mūsų tyrimo metu atliktų 2D-SWE elastografijos matavimų svertinės vertės skiriančios kepenų fibrozės stadijas patenka į rekomenduojamų verčių ribas [6].

#### 4.5 Kepenų dinaminės scintigrafijos su $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rezultatai

Visiems tyrime sutikusiems dalyvauti pacientams tą pačią dieną po 2D-SWE elastografijos atlikta dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu. Nediagnostinių tyrimų nebuvo, pacientai tyrimą toleravo gerai.

Atlikus vaizdų rekonstrukcijas geometrinio vidurkio vaizduose sužymėti intereso regionai (ROI). Pagal pasirinktus ROI apskaičiuoti dinaminiai scintigrafiniai rodikliai – TTP, halfTTP, Slope ineksas, 30/peak santykis. Šie rodikliai matuoti atskirai dešinėje ir kairėje skiltyse. Kepenų klirensas (LCL) matuojamas visame kepenų plote ir atskirai fokaliame kepenų parenchimos plote dešinėje skiltyje. Atsižvelgiant į kepenų biopsijos rezultatus pacientai suskirstyti į keturias kepenų fibrozės stadijas pagal METAVIR ir apskaičiuoti scintigrafinių rodiklių vidurkiai/medianos kiekvienai fibrozės stadijai.

Tyrimo metu taip pat buvo skaičiuoti ir statiniai rodikliai matuojant likutinį  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenino kiekį kepenyse po 30 minučių (BLUR). Skirtingai nei dinaminių rodiklių matavimuose, nei vienoje kepenų fibrozės grupėje nebuvo rasta statistiškai reikšmingų statinių rodiklių skirtumų.

Visi matuoti kepenų dinaminės scintigrafijos rezultatai pateikiami 11 lentelėje.

**11 lentelė.** Scintigrafinių rodiklių vidurkiai (#)/medianos (\*) skirtingose fibrozės stadijose.

Rodiklis	Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)				p vertė
	F1	F2	F3	F4	
TTP_dex (min.)*	11,9 (4,65)	12,3 (3,97)	14,8 (4,8)	16,9 (7,48)	<0,001
TTP_sin (min.)*	12,2 (4,48)	13,5 (4,11)	14,3 (5,9)	18,4 (9,22)	0,001
halfTTP_dex (min.)#	2,1 (0,53)	2,3 (0,44)	2,5 (0,56)	2,9 (0,59)	0,007
halfTTP_sin (min.)*	1,9 (0,82)	1,9 (0,63)	1,7 (1,18)	2,4 (2,2)	0,5
30/peak_dex (santykis)*	0,62 (0,22)	0,73 (0,18)	0,79 (0,25)	0,9 (0,13)	<0,001
30/peak_sin (santykis)*	0,67 (0,25)	0,73 (0,21)	0,85 (0,26)	0,88 (0,16)	0,001
30/peak_dex_focal (santykis)*	0,57 (0,22)	0,71 (0,2)	0,78 (0,22)	0,87 (0,15)	<0,001
30/peak_sin_focal (santykis) *	0,61 (0,31)	0,68 (0,19)	0,8 (0,21)	0,89 (0,13)	<0,001
Slope_dex (impulsai/s)#	2,77 (0,69)	2,82 (1,01)	2,32 (0,39)	1,39 (0,41)	<0,001
Slope_sin (impulsai/s)#	1,69 (0,39)	1,86 (0,59)	1,41 (0,49)	0,89 (0,4)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> ) *	8,94 (1,87)	8,67 (2,78)	7,145 (2,94)	5,35 (0,87)	0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> ) *	4,2 (1,38)	3,78 (1,54)	3,12 (1,26)	1,97 (0,98)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> ) *	4,86 (1,5)	5,31 (1,6)	4,17 (1,78)	2,56 (1,35)	0,04
BLUR (santykis) #	5,9 (1,7)	6,25 (1,9)	6,77 (2,36)	5,24 (1,04)	0,36
BLUR (santykis) #	3,15 (1,07)	3,43 (1,07)	3,35 (0,98)	2,93 (0,73)	0,61

# pažymėti duomenys yra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojamas vidurkis ir standartinis nuokrypis (pateikta skliaustuose)

\* pažymėti duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojama mediana ir kvartilų skirtumas (pateikta skliaustuose)

Pagal apskaičiuotus vidurkius/medianas (pateikta 11 lentelėje) matome kaip kinta atskiri rodikliai didėjant kepenų fibrozės laipsniui. Dinaminiai rodikliai atspindintys radioindikatoriaus tranzitą per kepenis per laiko vienetą (TTP, halfTTP) rodo, kad didėjant kepenų fibrozės laipsniui radioindikatoriaus tranzitas tampa lėtesnis, jis lėčiau sukaupiamas kepenyse.

Radioindikatoriaus ekskreciją atspindintys rodikliai (30/peak, 30/peak\_focal) rodo, kad didėjant kepenų fibrozės laipsniui radioindikatoriaus išskyrimas į tulžies takus lėtėja ir ilgiau išlieka kepenų parenchimoje.

Kepenų klirenso rodikliai (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> ir LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>\_focal) atspindi radioindikatoriaus klirensą atliekamą hepatocitų iš kraujo į tulžies takus. Didėjant kepenų fibrozės laipsniui kepenų klirensas mažėja, taigi mažėja ir kepenų funkciniai pajėgumai.

Atsižvelgiant į apskaičiuotus scintigrafinių rodiklių vidurkius/medianas (11 lentelė) buvo vertinama ar kiekvienas atskiras scintigrafinis rodiklis gali statistiškai reikšmingai atskirti atitinkamai kliniškai reikšmingą (F1 nuo F2-F4) (12 lentelė), pažengusią fibrozę (F1-F2 nuo F3-F4) (13 lentelė) ir kepenų cirozę (F1-F3 nuo F4) (14 lentelė).

**12 lentelė.** Scintigrafiniai rodikliai atskiriantys F1 fibrozę nuo F2-F4.

Rodiklis	Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)		p vertė
	F1 prieš F2-F4		
30/peak_dex (santykis)*	0,62 (0,22)	0,77 (0,21)	0,02
30/peak_dex_focal (santykis)*	0,57 (0,22)	0,73 (0,2)	0,01
30/peak_sin_focal (santykis) *	0,61 (0,31)	0,74 (0,21)	0,02
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> ) *	4,2 (1,38)	3,64 (1,61)	0,04

# pažymėti duomenys yra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojamas vidurkis ir standartinis nuokrypis (pateikta skliaustuose)

\* pažymėti duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojama mediana ir kvartilų skirtumas (pateikta skliaustuose)

**13 lentelė.** Scintigrafiniai rodikliai atskiriantys F1-F2 fibrozę nuo F3-F4.

Rodiklis	Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)		p vertė
	F1-F2 prieš F3-F4		
TTP_dex (min.)*	12,11 (3,99)	15,14 (4,32)	0,001
TTP_sin (min.)*	13,54 (4,17)	14,64 (6,62)	0,001
30/peak_dex (santykis)*	0,7 (0,22)	0,85 (0,17)	<0,001



Rodiklis	Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)		p vertė
30/peak_sin (santykis)*	0,72 (0,21)	0,86 (0,16)	<0,001
30/peak_dex_focal (santykis)*	0,66 (0,23)	0,81 (0,14)	<0,001
30/peak_sin_focal (santykis) *	0,64 (0,2)	0,82 (0,14)	<0,001
Slope_dex (impulsai/s)#	2,8 (0,82)	1,98 (0,6)	<0,001
Slope_sin (impulsai/s)#	1,82 (0,55)	1,22 (0,52)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> )*	8,7 (2,71)	6,28 (2,75)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> ) *	3,85 (1,27)	2,82 (1,5)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )*	5,15 (1,53)	3,73 (1,97)	0,001

# pažymėti duomenys yra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojamas vidurkis ir standartinis nuokrypis (pateikta skliaustuose)

\* pažymėti duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojama mediana ir kvartilų skirtumas (pateikta skliaustuose)

#### 14 lentelė. Scintigrafiniai rodikliai atskiriantys F1-F3 fibrozę nuo F4.

Rodiklis	Kepenų fibrozės laipsnis (pagal METAVIR)		p vertė
	F1-F3 prieš F4		
TTP_dex (min.)*	12,63 (4,27)	16,99 (7,48)	<0,001
TTP_sin (min.)*	13,58 (4,05)	18,4 (9,22)	<0,001
30/peak_dex (santykis)*	0,73 (0,2)	0,9 (0,13)	0,001
30/peak_sin (santykis)*	0,73 (0,23)	0,88 (0,16)	0,002
30/peak_dex_focal (santykis)*	0,7 (0,22)	0,87 (0,15)	0,001
30/peak_sin_focal (santykis) *	0,68 (0,21)	0,89 (0,13)	<0,001
Slope_dex (impulsai/s)#	2,71 (0,78)	1,39 (0,41)	<0,001
Slope_sin (impulsai/s)#	1,74 (0,56)	0,89 (0,4)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> )*	8,32 (2,62)	5,35 (0,87)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> ) *	3,76 (1,28)	1,97 (0,98)	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )*	4,99 (1,66)	2,56 (1,35)	<0,001

# pažymėti duomenys yra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojamas vidurkis ir standartinis nuokrypis (pateikta skliaustuose)

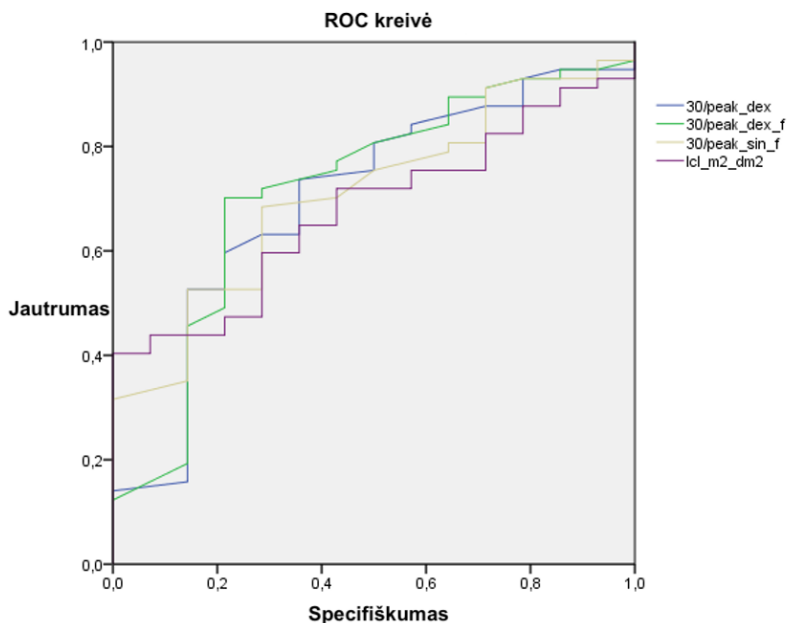
\* pažymėti duomenys nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, jų apibūdinimui naudojama mediana ir kvartilų skirtumas (pateikta skliaustuose)

Vertinant šias atskirtis apskaičiuotas AUROC ir pateikta konkreti kiekvieno rodiklio svertinė reikšmė remiantis Youden indeksu, kuri geriausiai atskiria minėtas kepenų fibrozės grupes (15, 16 ir 17 lentelės).

**15 lentelė.** Svertinės scintigrafinių rodiklių vertės atskiriančios kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę (F1 nuo F2-F4).

Rodiklis	Svertinė vertė	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	p vertė
30/peak_dex (santykis)	0,64	0,701	0,73	0,65	0,02
30/peak_dex_focal (santykis)	0,65	0,718	0,70	0,79	0,01
30/peak_sin_focal (santykis)	0,63	0,709	0,68	0,72	0,01
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )	3,76	0,678	0,71	0,6	0,04

Ankstyvoje kepenų fibrozės stadijoje, tik nedidelė dalis apskaičiuotų scintigrafinių matavimų galėjo statistiškai reikšmingai atskirti neženklia (F1) kepenų fibrozę nuo visų kitų (F2-F4) fibrozės stadijų. Diagnostinė 15 lentelėje pateiktų rodiklių vertė atsižvelgiant į plotą po ROC kreive yra vertinama kaip gera, tačiau pagal EASL (*angl. European Association for the Study of the Liver*) gaires nėra optimali tiksliam diagnostiniam testui [7].

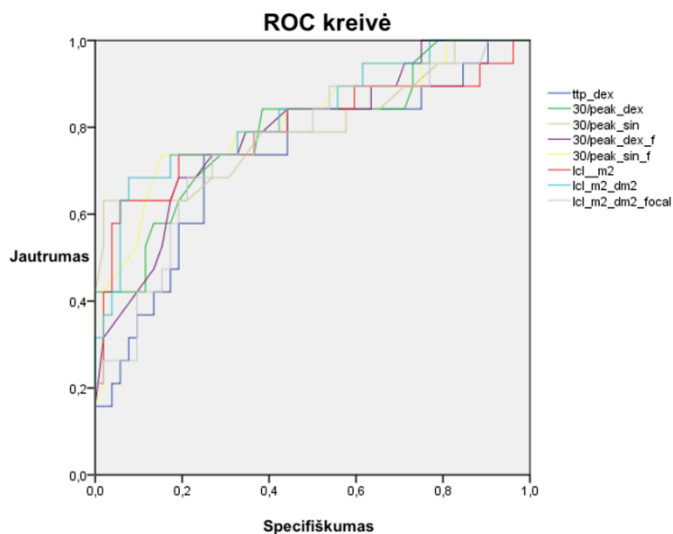


**14 paveikslas.** Statistiškai reikšmingų scintigrafinių rodiklių ROC kreivės nustatant kliniškai reikšmingą (F1 nuo F2-F4) kepenų fibrozę. Plotai po ROC kreive: 30/peak\_dex – 0,701; 30/peak\_dex\_focal 0,718; 30/peak\_sin\_focal – 0,709; LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> – 0,678.

**16 lentelė.** Svertinės scintigrafinių rodiklių vertės atskiriančios pažengusią kepenų fibrozę (F1-F2 nuo F3-F4).

Rodiklis	Svertinė vertė	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	p vertė
TTP_dex (min.)	14,3	0,73	0,73	0,75	0,001
TTP_sin (min.)	17,3	0,68	0,42	0,96	0,01
30/peak_dex (santykis)	0,74	0,79	0,84	0,62	<0,001
30/peak_sin (santykis)	0,79	0,79	0,63	0,83	<0,001
30/peak_dex_focal (santykis)	0,72	0,78	0,78	0,66	<0,001
30/peak_sin_focal (santykis)	0,75	0,81	0,73	0,75	<0,001
Slope_dex (impulsai/s)	2,42	0,79	0,84	0,7	<0,001
Slope_sin (impulsai/s)	1,31	0,8	0,68	0,89	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> )	7,65	0,79	0,8	0,74	0,006
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )	3,29	0,83	0,82	0,74	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )	4,16	0,76	0,78	0,69	0,001

Daug daugiau scintigrafinių rodiklių, pateiktų 16 lentelėje gebėjo statistiškai reikšmingai atskirti kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę. Taip pat matomos didesnės AUROC vertės nei atskiriant ankstyvą kepenų fibrozės stadiją. Svarbu paminėti, jog šiuo atveju kepenų klirenso rodiklis (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>), koreguotas BSA ir LA, peržengia 0,8 AUROC ribą, todėl gali būti tinkamas naudoti klinikinėje praktikoje atsižvelgiant į EASL gaires [7].

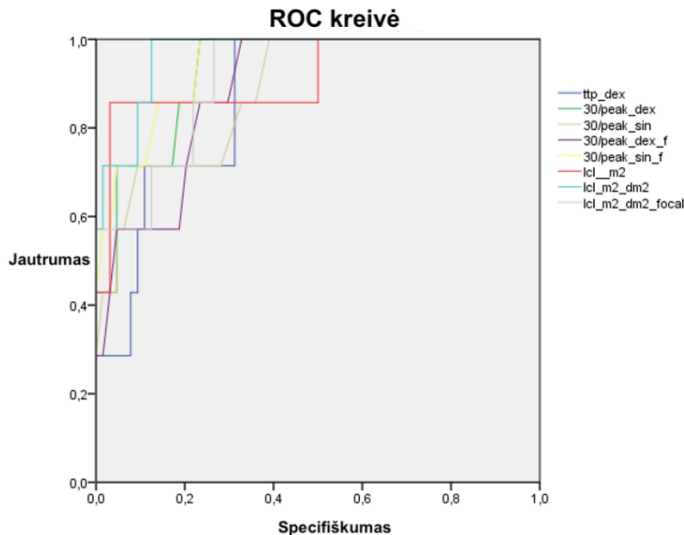


**15 paveikslas.** Statistiškai reikšmingų scintigrafinių rodiklių ROC kreivės nustatant pažengusią (F1-F2 nuo F3-F4) kepenų fibrozę. Plotai po ROC kreive: TTP\_dex – 0,732; 30/peak\_dex – 0,791; 30/peak\_sin – 0,798; 30/peak\_dex\_focal – 0,789; 30/peak\_sin\_focal – 0,814; LCL\_m<sup>2</sup> – 0,796; LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> – 0,83; LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>\_focal – 0,761.

**17 lentelė.** Svertinės scintigrafinių rodiklių vertės atskiriančios kepenų cirozę (F1-F3 nuo F4).

Rodiklis	Svertinė vertė	AUROC	Jautrumas	Specifiškumas	p vertė
TTP_dex (min.)	16,4	0,87	0,71	0,9	<0,001
TTP_sin (min.)	17,8	0,9	0,71	0,92	<0,001
30/peak_dex (santykis)	0,8	0,92	0,99	0,77	0,001
30/peak_sin (santykis)	0,85	0,88	0,71	0,91	0,002
30/peak_dex_focal (santykis)	0,78	0,88	0,85	0,77	0,001
30/peak_sin_focal (santykis)	0,79	0,94	0,85	0,79	<0,001
Slope_dex (impulsai/s)#	2,01	0,96	0,99	0,86	<0,001
Slope_sin (impulsai/s)#	1,24	0,9	0,85	0,85	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> )	5,57	0,91	0,96	0,86	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )	2,85	0,96	0,87	0,99	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal (%/min/m <sup>2</sup> /dm <sup>2</sup> )	3,41	0,91	0,87	0,72	<0,001

Kepenų cirozės atveju matome, jog daugelis scintigrafinių rodiklių geba tiksliai atskirti ją nuo kitų fibrozės stadijų. Be to, daugelio rodiklių AUROC vertės yra didesnės nei 0,9.



**16 paveikslas.** Statistiškai reikšmingų scintigrafinių rodiklių ROC kreivės nustatant kepenų cirozę (F1-F3 nuo F4). Plotai po ROC kreive: TTP\_dex – 0,871; 30/peak\_dex – 0,929; 30/peak\_sin – 0,884; 30/peak\_dex\_focal – 0,887; 30/peak\_sin\_focal – 0,943; LCL\_m<sup>2</sup> – 0,915; LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> – 0,967; LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>\_focal – 0,913.

Didėjant kepenų fibrozės laipsniui matome, kad lėtėja radioindikatoriaus telkimasis ir tranzitas per kepenis, ilgėja TTP rodiklis, blogėja ekskrecinė kepenų funkcija, nes didelė dalis sutelkto radioindikatoriaus ilgiau lieka kepenyse ir lėčiau išskiriamas į tulžies latakus (didėja 30 minutės ir kreivės piko santykis), taip pat blogėja ir bendras kepenų klirensas (mažėja LCL rodiklio vertės). Visi šie rodikliai rodo blogėjančią hepatocitų funkciją.

Iš visų matuotų ir statistiškai reikšmingų rodiklių, pateiktų 12, 13 ir 14 lentelėse, patikimai atskirti visas kepenų fibrozės stadijas gebėjo kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA ( $LCL_{m^2_{dm^2}}$ ) bei dešinės kepenų skilties ekskrecijos rodiklis (30/peak\_dex). Kiti rodikliai tapo statistiškai reikšmingi tik esant pažengusiai ir didesnės stadijos kepenų fibrozei ( $\geq F3$ ).

Kadangi kepenų parenchimos biopsija atlikta tik dešinėje kepenų skiltyje, tolesniam 2D-SWE elastografijos ir kepenų scintigrafijos su  $^{99m}Tc$ -mebrofeninu palyginimui pasirinkti kepenų standumas (2D-SWE), kepenų klirensas, koreguotas BSA ir LA, ir kepenų ekskrecijos rodiklis 30/peak\_dex, matuotas dešinėje kepenų skiltyje.

#### 4.6 Kepenų 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su $^{99m}Tc$ -mebrofeninu palyginimas

Kaip matome iš aukščiau pateiktų duomenų, tiek kepenų standumas, matuotas 2D-SWE elastografijos, tiek daugelis dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}Tc$ -mebrofeninu rodiklių, gali statistiškai reikšmingi atskirti skirtingas kepenų fibrozės stadijas. Šiems rodikliams apskaičiuotos ir svertinės vertės pateiktos 10, 15, 16 ir 17 lentelėse.

Kadangi daugelis rodiklių nėra pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, kepenų standumo ir scintigrafinių rodiklių koreliacijos stiprumas vertintas naudojant Spearman'o koeficientą (18 lentelė).

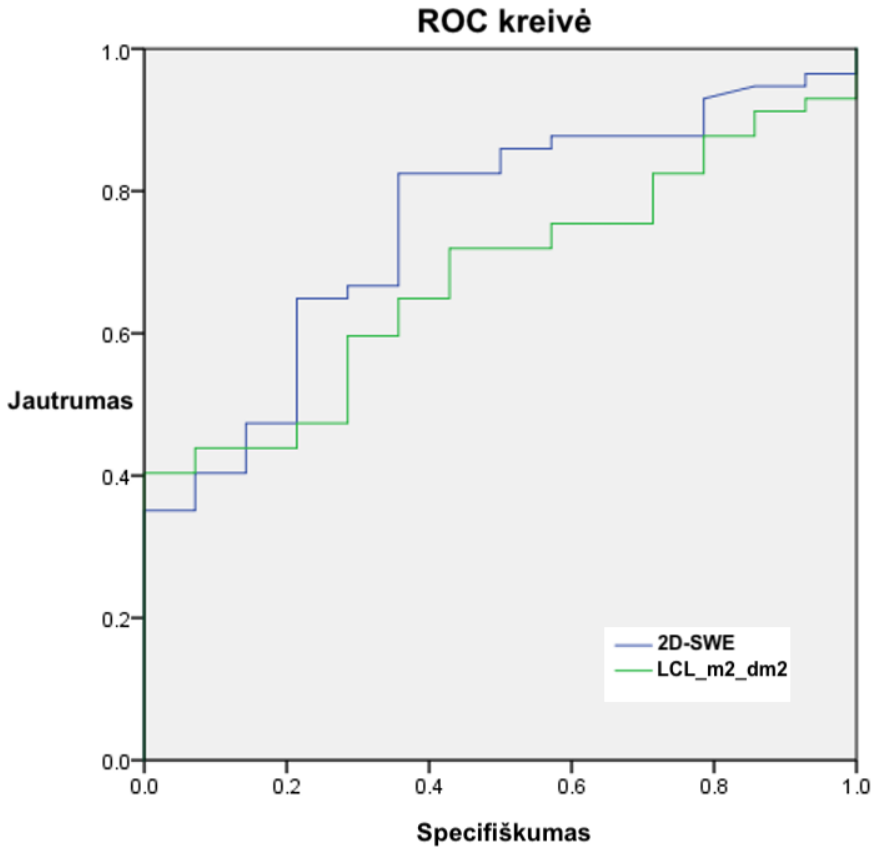
**18 lentelė.** Kepenų 2D-SWE ir kepenų dinaminės scintigrafijos su <sup>99m</sup>Tc-mebrofeninų rodiklių Spearman'o koreliacijos koeficientas.

Rodiklis	Spearman'o koreliacijos koeficientas (ρ) lyginant su 2D-SWE	p vertė
TTP_dex	0,36	0,002
TTP_sin	0,323	0,006
30/peak_dex	0,453	<0,001
30/peak_sin	0,446	<0,001
30/peak_dex_focal	0,452	<0,001
30/peak_sin_focal	0,5	<0,001
Slope_dex	0,48	<0,001
Slope_sin	0,37	0,001
LCL_m <sup>2</sup>	0,5	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup>	0,53	<0,001
LCL_m <sup>2</sup> _dm <sup>2</sup> _focal	0,43	<0,001

Pateiktoje 18 lentelėje matome, jog scintigrafinių rodiklių vertės silpnai ir vidutiniškai koreliuoja su kepenų standumu. Stipriausia koreliacija tarp kepenų 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su <sup>99m</sup>Tc-mebrofeninu nustatyta kepenų ekskrecijos rodiklių (30/peak) ir kepenų klirensu (LCL). Jų koreliacija vidutinio stiprumo (r koeficientas yra 0,4-0,69 ribose). Radioindikatoriaus tranzito rodiklis TTP taip pat ir kairės skilties Slope rodiklis silpnai koreliuoja su kepenų standumo matavimais.

Kepenų biopsija atlikta tik dešinėje kepenų skiltyje, todėl bazinę informaciją apie kepenų parenchimos pokyčius ir kepenų fibrozės laipsnį turime tik dešinėje skiltyje. Taip pat ir kepenų 2D-SWE elastografija buvo atlikta tik dešinėje skiltyje. Atsižvelgiant į šią informaciją, taip pat į koreliacijos stiprumą (16 lentelė) bei į atskirų scintigrafijos rodiklių plotus po ROC kreive, dviejų diagnostinių tyrimų palyginimą atlikome atitinkamai lyginami kepenų standumą su kepenų klirensu, koreguotu BSA ir LA (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) ir dešinės kepenų skilties ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex.

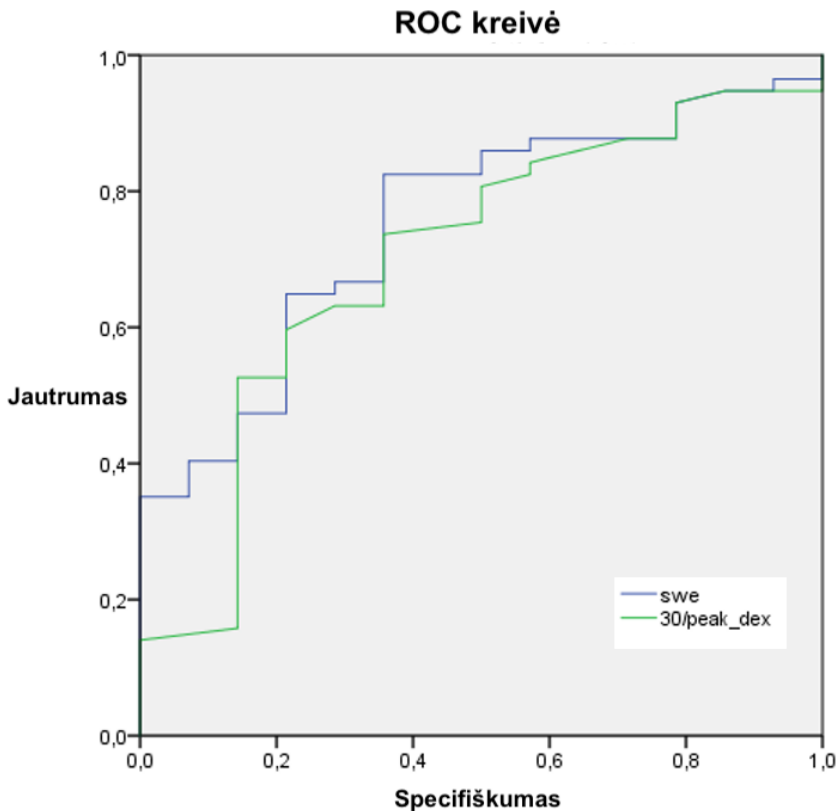
Lyginant kepenų standumo matavimą ir kepenų klirensą koreguotą BSA ir LA atskiriant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę (F1 prieš F2-F4) rodiklių jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 82% prieš 71% ir 65% prieš 60. Apskaičiuotas plotas po ROC kreive atitinkamai buvo 0,75 ir 0,68 (17 paveikslas). Nors ir matomas skirtumas tarp kepenų standumo ir kepenų klirensu, tačiau statistiškai jis nereikšmingas – p = 0,22.



**17 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų klirenso (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) palyginimas atskiriant kliniškai reikšmingą (F1/F2-F4) kepenų fibrozę. AUROC atitinkamai 0,75 ir 0,68 (p = 0,22).

\* 2S-SWE – daugiamatė šlyties bangų elastografija; LCL\_m2\_dm2 – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA

Lyginant kepenų standumą su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex atskiriant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę, (F1/F2-F4) atlikus ROC kreivių analizę, nustatytas jautrumas ir specifiškumas atitinkamai 82% prieš 73% ir 65% prieš 65%. Apskaičiuoti plotai po ROC kreive atitinkamai buvo 0,75 ir 0,7 (18 paveikslas). Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kepenų standumo ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex atskiriant kliniškai reikšmingą fibrozę nestebėta - p = 0,59.



**18 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex palyginimas atskiriant kliniškai reikšmingą (F1/F2-F4) kepenų fibrozę. AUROC atitinkamai 0,75 ir 0,7 ( $p = 0,59$ ).

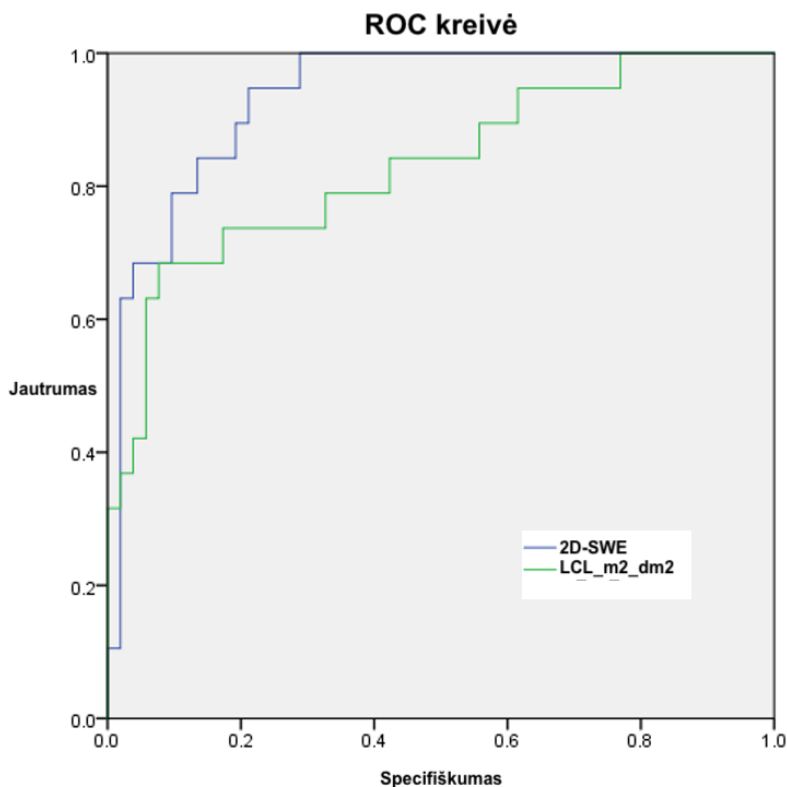
\* swe- daugiamatė šlyties bangų elastografija (2D-SWE); 30/peak\_dex- deš. kepenų skilties ekskrecijos rodiklis 30/peak

Kaip matome iš 17 ir 18 paveikslų kepenų standumo, kepenų klirenso, koreguoto BSA ir LA ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex plotai po ROC kreive yra mažiau nei 0,8. Atsižvelgiant į EASL gaires tyrimų rodikliai būtų vertinti kaip suboptimalūs nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę.

Atskiriant pažengusią kepenų fibrozę (F1-F2 prieš F3-F4), kepenų standumo ir kepenų klirenso koreguoto BSA ir LA jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 89% prieš 82% ir 79% prieš 74%. Šių rodiklių plotai po ROC kreive atitinkamai buvo 0,93 ir 0,83. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp minėtų rodiklių nestebėta –  $p = 0,061$  (19 paveikslas). Skirtingai nei kliniškai reikšmingos kepenų fibrozės atveju, nustatant pažengusią fibrozę abu minėti rodikliai peržengia 0,8 AUROC ribą. Atsižvelgiant į EASL gaires, 2D-SWE



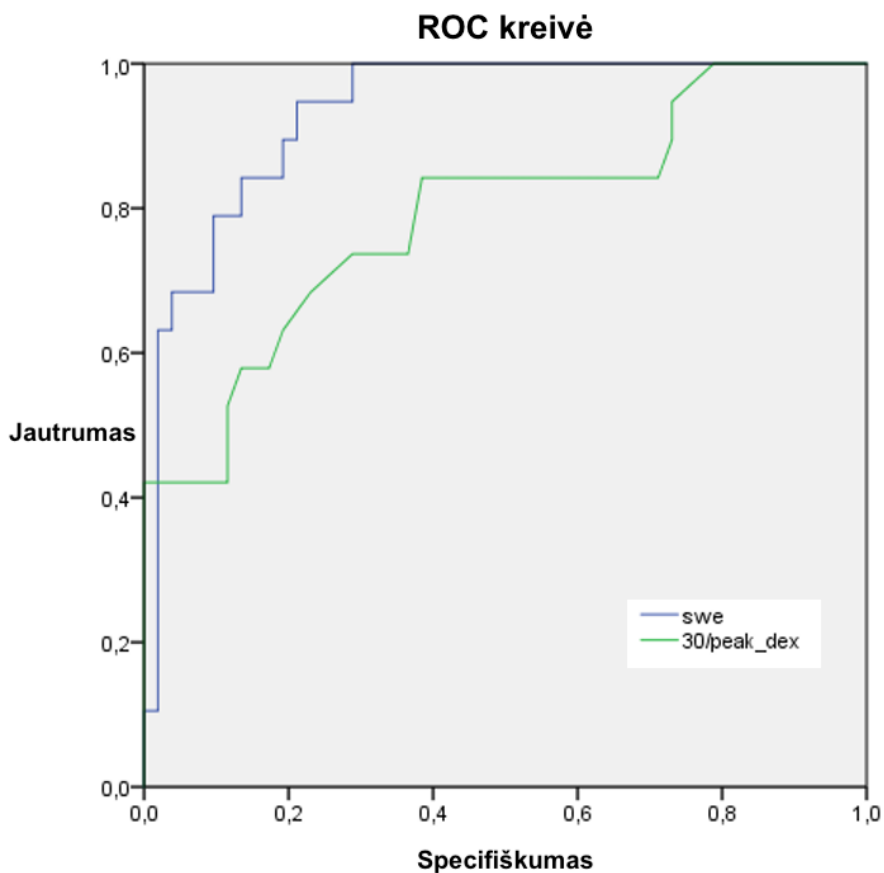
elastografija ir dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu yra tinkami diagnostiniai metodai.



**19 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų klirenso ( $\text{LCL}_{\text{m}^2\text{dm}^2}$ ) palyginimas atskiriant kliniškai reikšmingą (F1-F2/F3-F4) kepenų fibrozę. AUROC atitinkamai 0,93 ir 0,83 ( $p = 0,061$ ).

\* 2S-SWE – daugiamatė šlyties bangų elastografija;  $\text{LCL}_{\text{m}^2\text{dm}^2}$  – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA

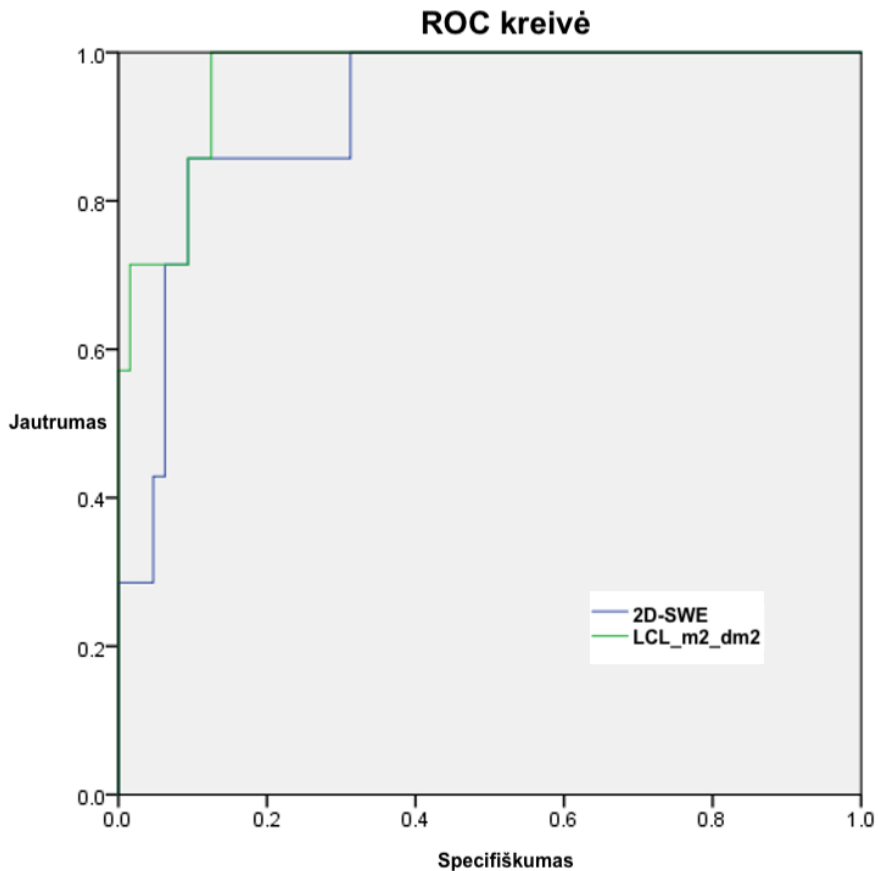
Pažengusios kepenų fibrozės atveju, lyginant kepenų 2D-SWE elastografiją su kepenų ekskrecijos rodikliu  $30/\text{peak}_{\text{dex}}$ , nustatytas jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 89% prieš 84% ir 79% prieš 62%. Plotai po ROC kreive atitinkamai buvo 0,93 ir 0,79. Šiuo atveju stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas ( $p = 0,03$ ) – kepenų 2D-SWE elastografijos diagnostinis tikslumas reikšmingai didesnis nei kepenų ekskrecijos rodiklio  $30/\text{peak}_{\text{dex}}$ .



**20 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex palyginimas atskiriant pažengusią kepenų fibrozę (F1-F2/F3-F4). AUROC atitinkamai 0,93 ir 0,79 ( $p = 0,03$ ).

\* swe- daugiamatė šlyties bangų elastografija (2D-SWE); 30/peak\_dex- deš. kepenų skilties ekskrecijos rodiklis 30/peak

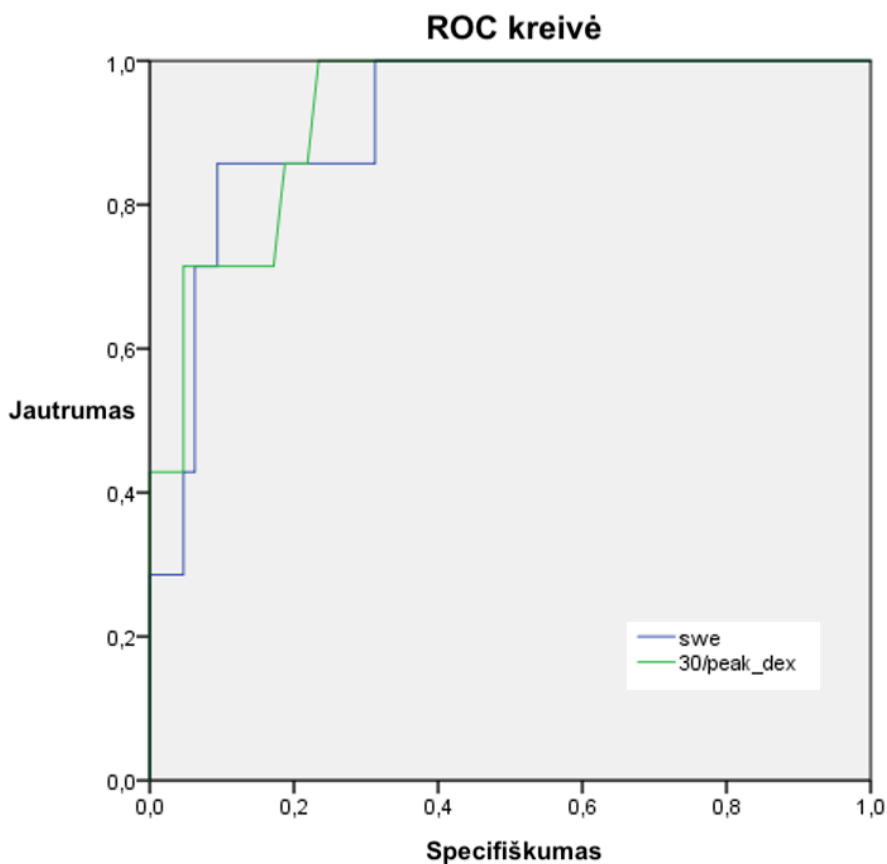
Kepenų cirozės atveju (F1-F3 prieš F4), kepenų standumo ir kepenų klirenso koreguoto BSA ir LA jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 85% prieš 87% ir 91% prieš 99%. Plotai po ROC kreive atitinkamai buvo 0,91 ir 0,96. Statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėta  $p = 0,33$  (21 paveikslas).



**21 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų klirenso (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) palyginimas atskiriant kepenų cirozę (F1-F3/F4). AUROC atitinkamai 0,91 ir 0,96 (p = 0,33).

\* 2S-SWE – daugiamatė šlyties bangų elastografija; LCL\_m2\_dm2 – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA

Lyginant kepenų standumą su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex vertinant kepenų cirozę nustatytas jautrumas ir specifiškumas atitinkamai buvo 85% prieš 99% ir 91% prieš 77%. Atitinkamai plotai po ROC kreive buvo 0,91 ir 0,93 (p = 0,8) (22 paveikslas).



**22 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex palyginimas atskiriant kepenų cirozę (F1-F3/F4). AUROC atitinkamai buvo 0,91 ir 0,93 ( $p = 0,8$ ).

\* swe- daugiamatė šlyties bangų elastografija (2D-SWE); 30/peak\_dex- deš. kepenų skilties ekskrecijos rodiklis 30/peak

Kaip matome iš aukščiau pateiktų ROC kreivių kepenų standumas ir kepenų klirensas koreguotas LA ir BSA vienodai gerai gali nustatyti tiek kliniškai reikšmingą ar pažengusią kepenų fibrozę, tiek kepenų cirozę. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kepenų standumo ir kepenų klirenso koreguoto LA ir BSA nestebėta. Nepaisant gautų duomenų, priimtina diagnostinį tikslumą kepenų standumas ir kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA pasiekia tik pažengusios fibrozės atveju.

Lyginant kepenų standumą su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex, statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nestebėta kliniškai reikšmingos kepenų fibrozės ir kepenų cirozės grupėse. Pažengusios kepenų

cirozės grupėje tarp kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex mūsų tirtoje pacientų grupėje stebėjome statistiškai reikšmingą skirtumą. Kepenų standumas reikšmingai geriau prognozavo kepenų fibrozės laipsnį nei 30/peak\_dex ( $p = 0,03$ ).

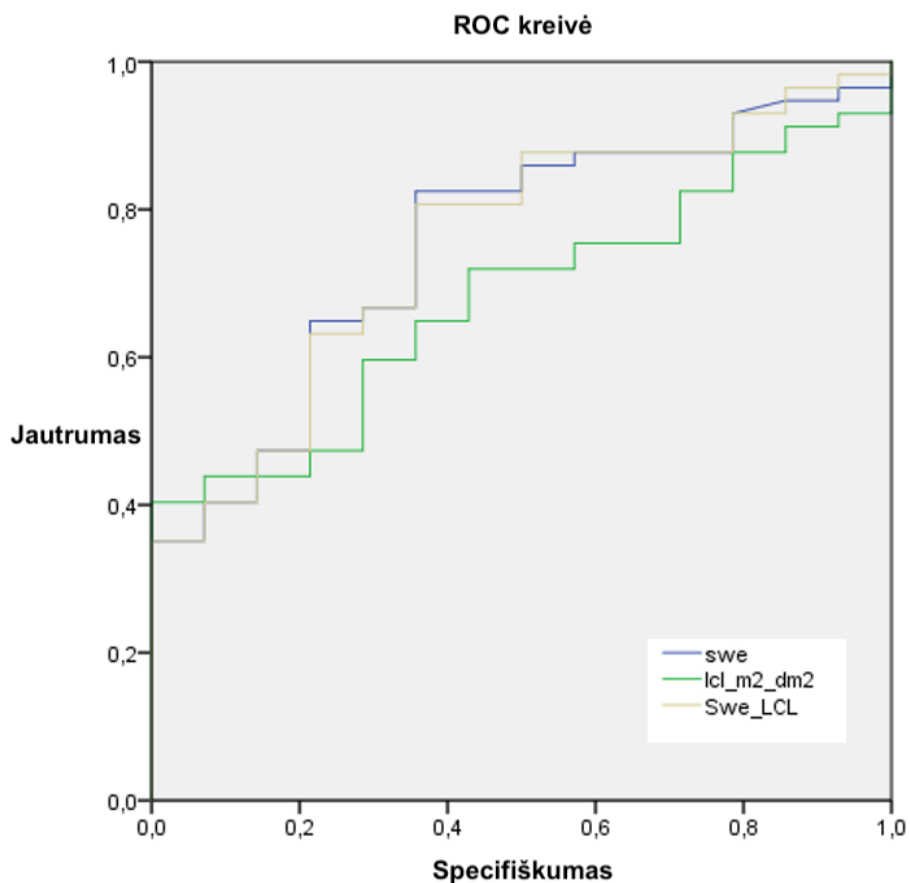
#### 4.7 Kombinuotos 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu vertės atskiriant kepenų fibrozės stadijas nustatymas

Kaip matome iš aukščiau pateiktų rezultatų, tiek kepenų standumas įvertintas kepenų 2D-SWE elastografijos, tiek kepenų klirensas ( $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$ ) bei ekskrecijos rodiklis 30/peak įvertinti dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu, geba atskirti visas kepenų fibrozės stadijas. Lyginant kepenų standumą su kepenų klirensu ( $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$ ) statistiškai reikšmingo skirtumo vertinant atskiras kepenų fibrozės stadijas nestebėta. Lyginant kepenų standumą su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex vertinant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ir kepenų cirozę statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nestebėta. Nustatant pažengusią fibrozę kepenų standumas statistiškai reikšmingai geriau nustatė kepenų fibrozę nei kepenų ekskrecijos rodiklis ( $p = 0,03$ ).

Pamėginome įvertinti, ar atliekant abu tyrimus tiems patiems pacientams galimas didesnis diagnostinis tikslumas. Atlikome regresinę analizę atskirai kombinuodami kepenų standumo ir  $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$  bei kepenų standumo ir 30/peak\_dex rodiklius.

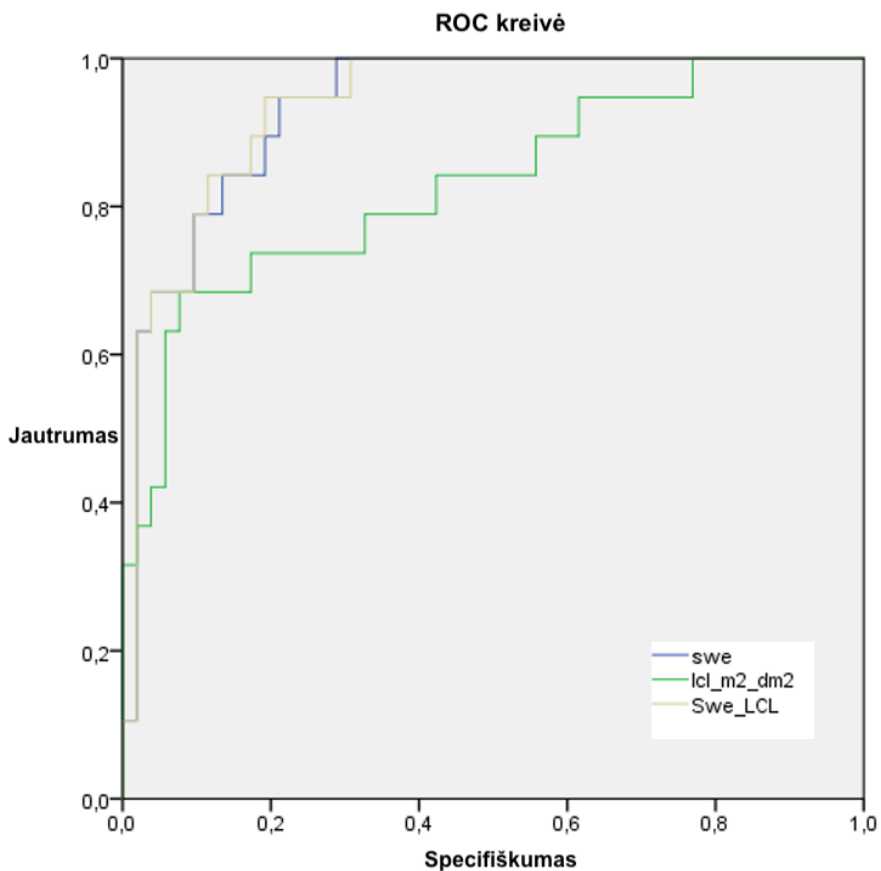
Vertinant kepenų standumo ir kepenų klirenso ( $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$ ) kombinaciją, nustatant kliniškai reikšmingą ir pažengusią fibrozę rodiklių plotai po ROC kreive nepakito, atitinkamai 0,75 ( $p = 0,9$ ) ir 0,93 ( $p = 0,9$ ). Atliekant abu tyrimus kartu papildomos vertės nestebėta (23 ir 24 paveikslas).

Kepenų cirozės atveju vertinant kepenų standumą ir kepenų klirensą ( $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$ ) plotas po ROC kreive atliekant abu tyrimu skartu padidėjo nuo 0,91 iki 0,98, tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,16$ ) (25 paveikslas).



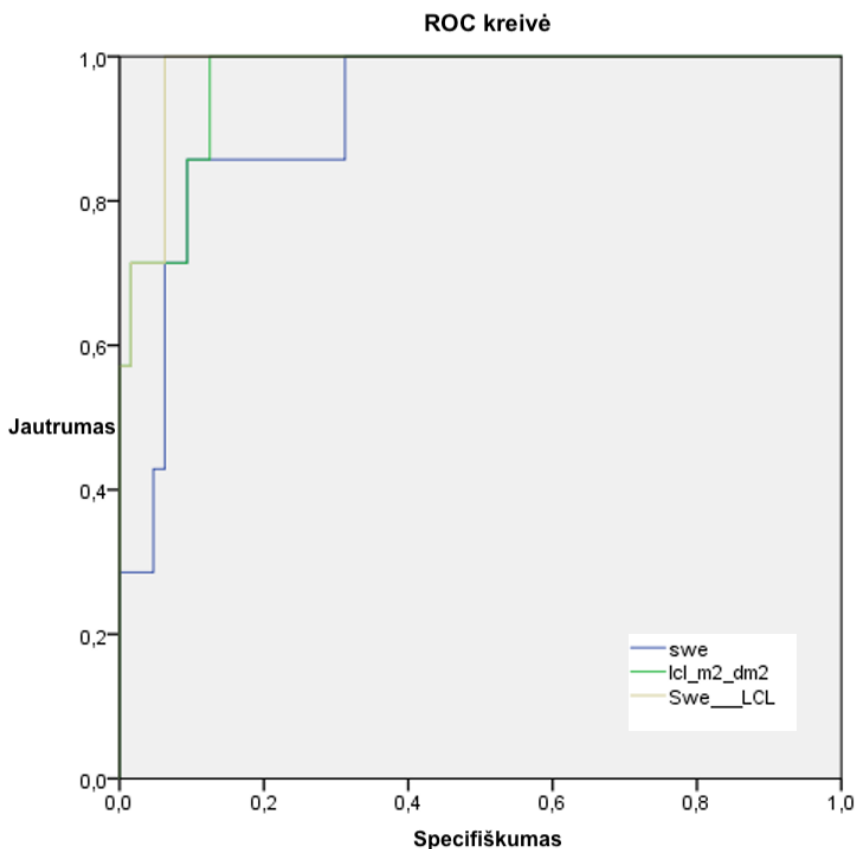
**23 paveikslas.** Kombinuota kepenų standumo ir kepenų klirenso ( $LCL\_m^2\_dm^2$ ) vertė nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $\geq F2$ ) – plotas po ROC kreive nepadidėja (p vertė 0,9).

\* swe – daugiamatė šlyties bangų elastografija; LCL\_m2\_dm2 – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA; Swe\_LCL – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu.



**24 paveikslas.** Kombinuota kepenų standumo ir kepenų klirenso ( $LCL_{m^2_{dm^2}}$ ) vertė nustatant pažengusią kepenų fibrozę ( $\geq F3$ ) – plotas po ROC kreive nepadidėjo ( $p = 0,9$ ).

\* swe – daugiamatė šlyties bangų elastografija;  $LCL_{m^2_{dm^2}}$  – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA; Swe\_LCL – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu.



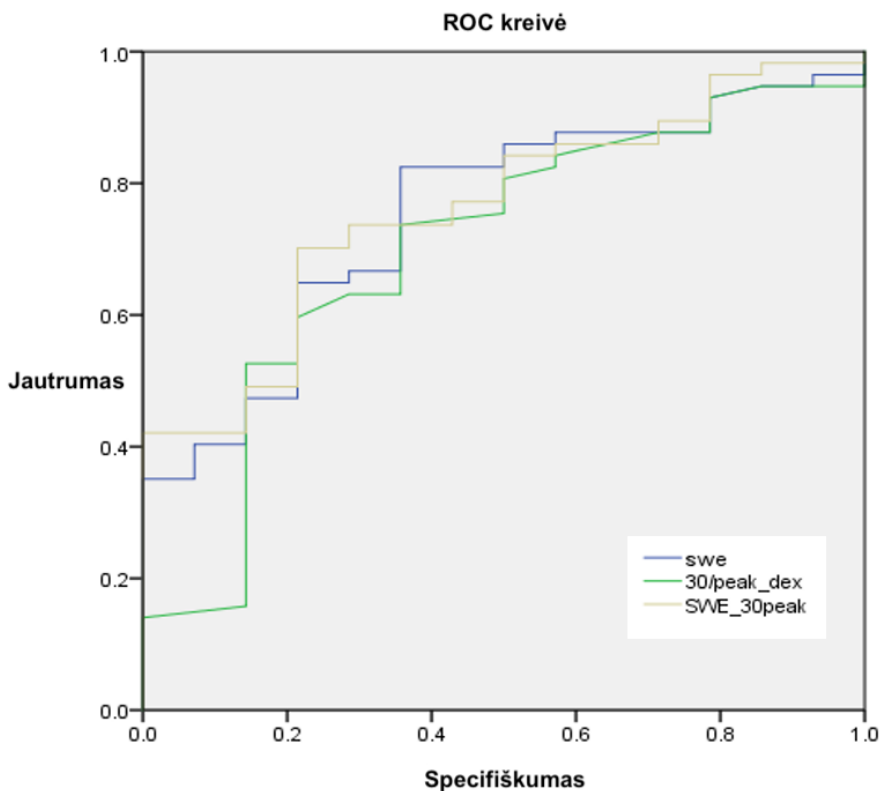
**25 paveikslas.** Kombinuota kepenų standumo ir kepenų klirensa (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) vertė nustatant kepenų cirozę (F4). ROC kreivės pokyčiai rodo, kad diagnostinis tikslumas padidėja, nors skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ( $p = 0,16$ ).

\* swe – daugiamačė šlyties bangų elastografija; LCL\_m2\_dm2 – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA; Swe\_LCL – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu.

Vertinant kepenų standumo ir kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex kombinuotą vertę taip pat atlikome palyginimą tarp atskirų rodiklių verčių ir atliekant tyrimus kartu.

Nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $\geq F2$ ) kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex AUROC atitinkamai buvo 0,75 ir 0,7. Vertinant šiuos rodiklius kartu bendras plotas po ROC kreive padidėjo iki 0,76 (26 paveikslas). Šis skirtumas nėra statistiškai reikšmingas ( $p = 0,77$ ).

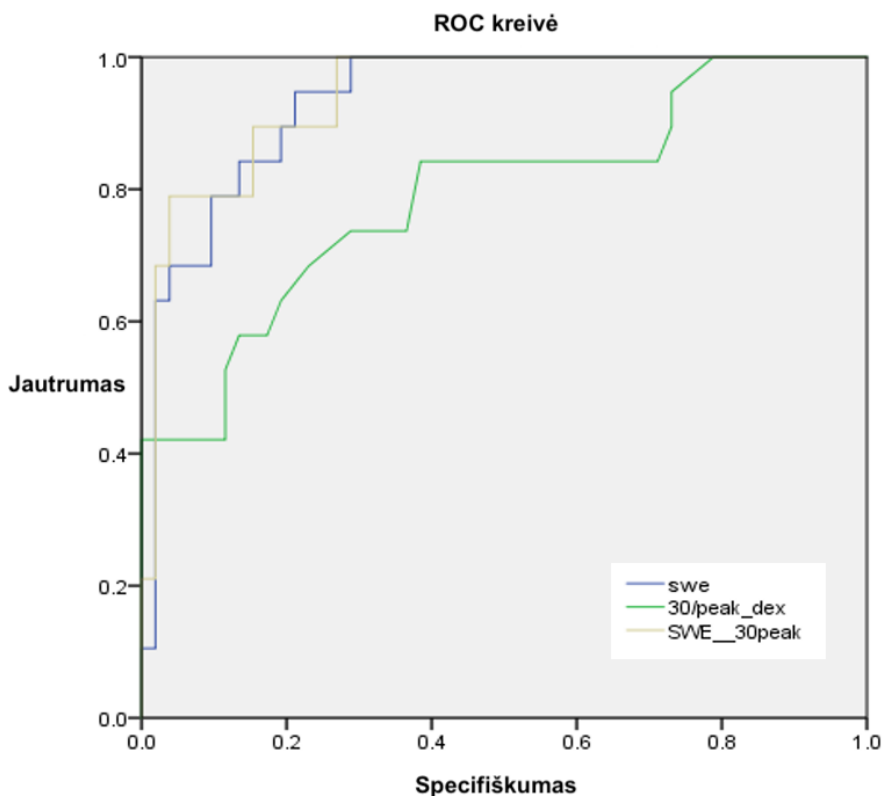




**26 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex palyginimas vertinant rodiklius atskirai ir kombinuojant kartu nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $\geq F2$ ).

\*swe - daugiamatė šlyties bangų elastografija; 30/peak\_dex – dešinės kepenų skilties ekskrecinis rodiklis 30/peak; SWE\_30peak – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu

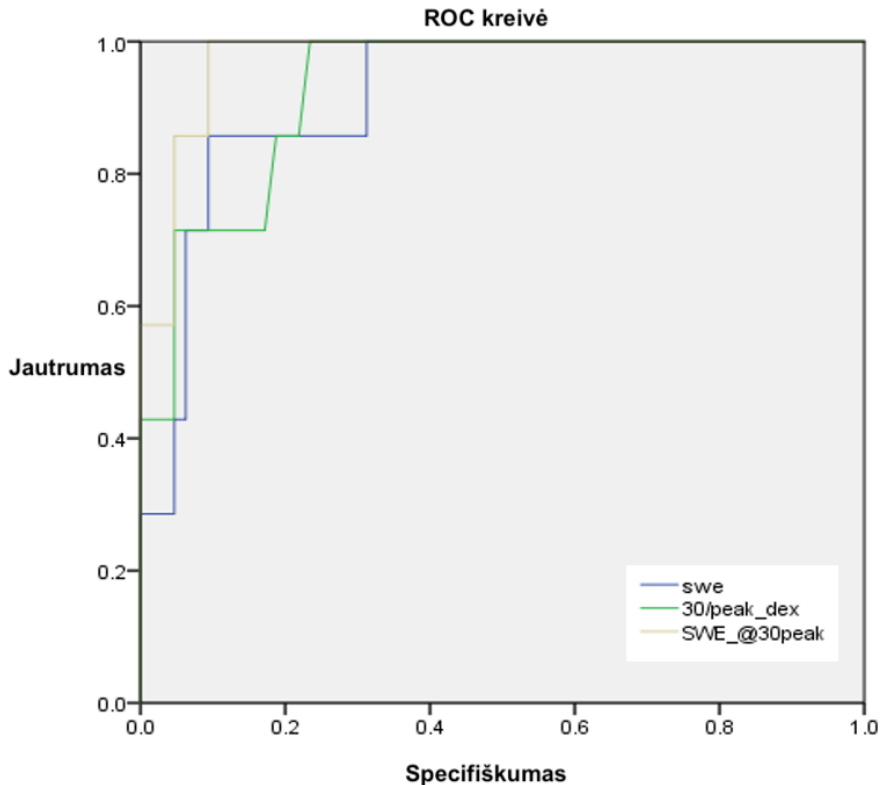
Nustatant pažengusią kepenų fibrozės stadiją ( $\geq F3$ ) kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex plotai po ROC kreive buvo atitinkamai 0,93 ir 0,79. Kombinuojant abu šiuos rodiklius kartu plotas po ROC kreive padidėjo iki 0,94 – statistiškai reikšmingo skirtumo taip pat nestebėta ( $p = 0,59$ ) (27 paveikslas).



**27 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex palyginimas vertinant rodiklius atskirai ir kombinuojant kartu nustatant pažengusių kepenų fibrozę ( $\geq F3$ ).

\*swe - daugiamatė šlyties bangų elastografija; 30/peak\_dex – dešinės kepenų skilties ekskrecinis rodiklis 30/peak; SWE\_30peak – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu

Kepenų cirozės atveju (F4) atliekant kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex plotai po ROC kreive atitinkamai buvo 0,91 ir 0,93. Kombinuojant abiejų rodiklių vertę plotas po ROC kreive padidėjo iki 0,97, tačiau statistškai reikšmingo skirtumo taip pat nestebėta ( $p = 0,18$ ) (28 paveikslas).



**28 paveikslas.** Kepenų standumo ir kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex palyginimas vertinant rodiklius atskirai ir kombinuojant kartu nustatant kepenų cirozę (F4).

\*swe - daugiamatė šlyties bangų elastografija; 30/peak\_dex – dešinės kepenų skilties ekskrecinis rodiklis 30/peak; SWE\_30peak – ROC kreivė atliekant tyrimus kartu

#### 4.8 Gretutinių faktorių įtaka 2D-SWE ir dinaminės kepenų scintigrafijos su <sup>99m</sup>Tc-mebrofeninu matavimams.

Kepenų histologinio tyrimo metu, be kepenų fibrozės buvo įvertintas hepatito aktyvumo indeksas ir kepenų steatozės laipsnis. Remiantis literatūros duomenimis, hepatito aktyvumo indeksas ir kepenų steatozė gali daryti įtaką kepenų standumo matavimui [15,38,117,118].

Tiriamųjų grupėje buvo nustatyti du kepenų fibrozės etiologijos veiksniai: hepatito B ir hepatito C virusai (atitinkamai n 68 ir n 4). Dalis tiriamųjų taip pat turėjo ir HIV koinfekciją.

Mes atlikome kovariančių analizę atlikdami ANCOVA ir norėdami patikrinti, ar tikroje pacientų populiacijoje kepenų steatozė, HAI ir HIV koinfekcija turi

įtakos tiek kepenų standumui, tiek kepenų klirensui ir kepenų ekskreciniam rodikliui.

Kepenų steatozės pasiskirstymas tiriamųjų grupėje buvo tolygus (8 paveikslas), statistiškai reikšmingo skirtumo tarp kepenų fibrozės grupių nestebėta ( $p = 0,505$ ). Atlikus kovariančių analizę kepenų steatozės kovariantė atliekant 2D-SWE elastografijos matavimus statistiškai buvo reikšminga kliniškai reikšmingos ir pažengusios fibrozės grupėse (atitinkamai  $p = 0,03$  ir  $p = 0,04$ ), tačiau statistiškai reikšminga įtaka stebėta tik vertinant kliniškai reikšmingą fibrozę. Kepenų cirozės atvejų kepenų steatozė neturėjo įtakos 2D-SWE elastografijos matavimams ( $p = 0,07$ ).

HAI pasiskirstymas tiriamųjų grupėje buvo netolygus (9 paveikslas), didesnėje kepenų fibrozės stadijoje stebėtas didesnis HAI ( $p$  vertė  $< 0,001$ ). Atlikus kovariančių analizę HAI galėjo daryti įtaką atliekant 2D-SWE elastografijos matavimus atskiriant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $p = 0,005$ ), tuo tarpu pažengusios fibrozės ir kepenų cirozės atveju statistiškai reikšmingos įtakos nestebėta (atitinkamai  $p = 0,5$  ir  $p = 0,11$ ).

HIV koinfekcija nustatyta 9 pacientams (12,5%). Įvertinome, ar HIV infekcija gali daryti įtaką kepenų 2D-SWE elastografijos matavimams. Statistiškai kliniškai reikšmingos įtakos, pažengusios fibrozės ir kepenų cirozės atveju nestebėta – atitinkamai  $p = 0,85$ ,  $p = 0,45$ ,  $p = 0,45$ .

Kepenų steatozė neturėjo įtakos kepenų ekskreciniam rodikliui 30/peak\_dex atskiriant kliniškai reikšmingą, pažengusią kepenų fibrozę ir kepenų cirozę – atitinkamai  $p = 0,28$ ,  $p = 0,77$  ir  $p = 0,51$ . Kita vertus, kepenų steatozė turėjo įtakos atliekant kepenų klirensą ( $LCL\_m^2\_dm^2$ ) matavimus, atskiriant kliniškai reikšmingą ( $p = 0,018$ ), pažengusią ( $p = 0,02$ ) fibrozę ir kepenų cirozę ( $p = 0,03$ ).

Hepatito aktyvumas neturėjo įtakos kepenų ekskreciniam rodikliui 30/peak\_dex vertinant visas kepenų fibrozės stadijas –  $p = 0,08$  atskiriant kliniškai reikšmingą fibrozę,  $p = 0,06$  atskiriant pažengusią fibrozę ir  $p = 0,19$  atskiriant kepenų fibrozę.

Hepatito aktyvumas turėjo įtakos kepenų klirensą matavimui ( $LCL\_m^2\_dm^2$ ) vertinant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $p = 0,006$ ), tačiau statistiškai reikšmingai neįtakėjo minėto rodiklio nustatant pažengusią fibrozę ir kepenų cirozę – atitinkamai  $p = 0,48$  ir  $p = 0,08$ .

HIV koinfekcijos įtaka taip pat įvertinta ir dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}Tc$ -mebrofeninu rodikliams – kepenų klirensui ir kepenų ekskrecijos rodikliui 30/peak\_dex.

Vertinant HIV įtaką kepenų klirensui ( $LCL\_m^2\_dm^2$ ) skirtingose kepenų fibrozės stadijose, statistiškai reikšmingos įtakos nestebėta –  $p = 0,2$ ,

$p = 0,11$  ir  $p = 0,07$  atitinkamai atskiriant kliniškai reikšmingą, pažengusią fibrozę ir kepenų cirozę.

Taip pat HIV neturėjo įtakos į kepenų ekskrecijos rodikliui 30/peak\_dex –  $p = 0,84$ ,  $p = 0,53$  ir  $p = 0,41$  atitinkamai atskiriant kliniškai reikšmingą, pažengusią fibrozę ir kepenų cirozę.

## 5. REZULTATŲ APTARIMAS

Kepenų fibrozė ir kepenų cirozė yra aktuali klinikinė problema, nepaisant kintančių etiologinių veiksnių, virusinio hepatito sukeltos kepenų ligos kiekis mažėja, daugėja kepenų steatozės ir steatohepatito sukeltos fibrozės atvejų [3,119].

Kepenų fibrozės stadijos nustatymas, vienas iš kertinių aspektų prieš pradėdant virusinio hepatito antivirusinį gydymą. Tikslus kepenų fibrozės stadijos nustatymas prieš gydymą svarbus vėliau vertinant atsaką į gydymą, prognozuojant kepenų fibrozės komplikacijas [120].

Šiuolaikinis „aukso“ standartas kepenų biopsija vis dar išlieka svarbus ir rekomenduojamas klinikinės gairėse, tačiau žinomi metodo trūkumai, tokie kaip mažas kepenų audinio kiekio įvertinimas, didelis to pačio tyrėjo ir skirtingų tyrėjų variabilumas, santykinai didelė kaina ir invazinė prigimtis skatina ieškoti neinvazinių alternatyvų [13,42,84].

Šiuo metu klinikinėse gairėse iš neinvazinių vaizdinimo metodų patvirtinti tik USE ir MRE [6,7]. Tuo tarpu kiti metodai, įskaitant ir molekulinio vaizdinimo metodus, kol kas yra tik tyrimų stadijoje, o ir esami neinvaziniai metodai naudojami kaip pagalbinė priemonė, vertinant kartu ir kitus klinikinius bei laboratorinius tyrimus. Be to, patvirtinti elastografiniai metodai taip pat turi trūkumų. Jų panaudojimas atliekant paciento sekimą kartotiniaisi tyrimais yra ribotas, galimybė palyginti skirtingo gamintojo aparatu atliktus tyrimus yra ribota, tarpinių kepenų fibrozės stadijų nustatymas netikslus, nėra visuotinai priimtų svertinių verčių, US elastografiniai metodai priklausomi [16] nuo tyrėjo.

Visi šie aspektai, skatina toliau ieškoti kitų neinvazinių kepenų fibrozės kiekybinio vertinimo metodų.

Mūsų atliktas prospektyvinis tyrimas, lyginantis klinikinėse gairėse patvirtintą kepenų fibrozės diagnostikos metodą 2D-SWE elastografiją su dinamine kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu, kiek žinome, toks pirmas.

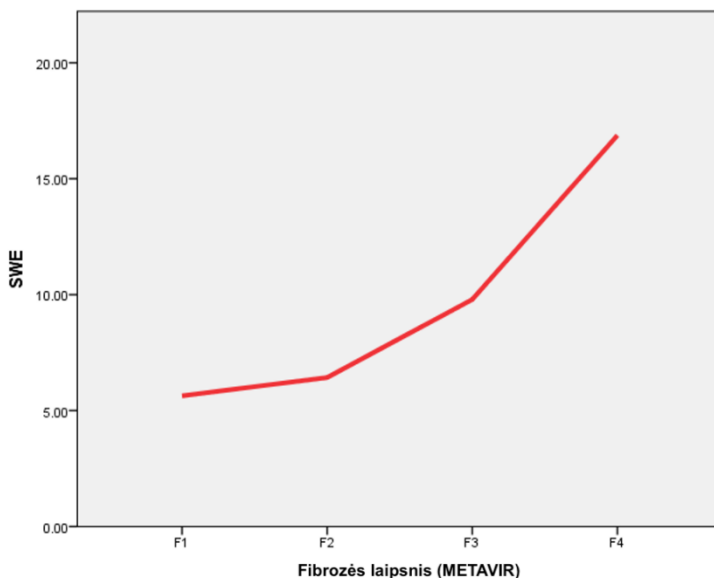
### 5.1 Daugiaplokštuminės šlyties bangų elastografijos (2D-SWE) ir kepenų stulpelinės biopsijos histologinio tyrimo rezultatai vertinant kepenų pažeidimo laipsnį.

Mūsų tyrimo metu, 71 pacientui palyginus 2D-SWE elastografijos nustatytą kepenų standumą su histologinio tyrimo rezultatais nustatėme, jog 2D-SWE elastografija gerai ir labai gerai gebėjo atskirti atitinkamai kliniškai

reikšmingą ( $\geq F2$ ) ir pažengusią kepenų fibrozę/kepenų cirozę ( $\geq F3/F4$ ). Tyrimo metu diagnostinis 2D-SWE tikslumas nustatant  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  ir  $F4$  atitinkamai buvo 0,75, 0,93 ir 0,91. Lyginant su publikuotų metaanalizių duomenimis naudojant 2D-SWE elastografiją vertinant kepenų fibrozę rezultatai yra kiek skirtingi. Luo ir bendraautorijų duomenimis nustatant kliniškai reikšmingą fibrozę 2D-SWE diagnostinis tikslumas buvo didesnis nei nustatytas mūsų tyrimo metu - 0,9 (95% pasiklovimo intervalas (PI) 0,88-0,93). Kita vertus, nustatant pažengusią kepenų fibrozę ir kepenų cirozę stebėti panašūs rodikliai, atitinkamai 0,93 (95% PI 0,9-0,95) ir 0,97 (95% PI - 0,95-0,98) [121]. Zhang ir bendra autoriai, analizuodami daugiau nei 2000 pacientų, kuriems buvo atlikta 2D-SWE elastografija, nustatė, kad diagnostinis tikslumas atskiriant  $\geq F2$ ,  $\geq F3$  ir  $F4$  fibrozės stadijas atitinkamai 0,81, 0,77 ir 0,84 [112]. Skirtingi metaanalizių rezultatai askleidžia, jog vis dar nėra suvienodintos vertinimo sistemos, be to duomenys, gauti tiriant pacientus skirtingo gamintojo aparatu su 2D-SWE elastografijos galimybe, skiriasi [38]. Nepaisant šių skirtumų, svarbu paminėti, kad mūsų tyrimo metu nustatytos skirtingos svartinės reikšmės atitiko konkrečią mūsų pacientų grupę.

Vertinant bendrą tendenciją matome, kad didėjant kepenų fibrozės laipsniui mūsų pacientų grupėje nustatytas kepenų standumas didėjo (29 paveikslas).

Literatūroje nurodoma, jog atliekant kepenų elastografijos matavimus gali įtakoti daug fiziologinių ir patofiziologinių būklių: pacientų nutukimas ( $KMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ), juosmens apimtis ( $> 102 \text{ cm}$ ), kepenų steatozės laipsnis, kepenų uždegimo aktyvumas (HAI) ar gretutinės kepenų ligos [15,83,122]. Bendras, nepatikimų kepenų elastografijos rezultatų kiekis gali būti iki 10% atvejų. Mūsų tirtroje populiacijoje KMI mediana buvo  $26,83 \text{ kg/m}^2$ , nors buvo pacientų ir su didelio laipsnio nutukimu ( $KMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ), tačiau visiems pacientams 2D-SWE matavimai buvo sėkmingi. KMI nedarė statistiškai reikšmingos įtakos kepenų standumo matavimams nustatant kliniškai reikšmingą, pažengusia kepenų fibrozę ir kepenų cirozę (atitinkamai  $p = 0,36$ ,  $p = 0,068$ ,  $p = 0,41$ ). Kepenų steatozės laipsnis mūsų tirtoje pacientų grupėje taip pat įtakoją kepenų standumo matavimus nustatant kliniškai reikšmingą ir pažengusią kepenų fibrozę (atitinkamai  $p = 0,03$  ir  $p = 0,04$ ), tuo tarpu statistiškai reikšmingos įtakos kepenų cirozės atveju nestebėta ( $p = 0,07$ ). Liu ir bendra autoriai pastebi, jog kepenų steatozės laipsnis yra vienas iš faktorių, lemiančių kepenų fibrozės pervertinimą pacientams sergantiems lėtinio hepatitu B ir metaboline kepenų liga [123].



**29 paveikslas.** Kepenų standumo sąsaja su kepenų fibrozės laipsniu – didėjant kepenų fibrozės laipsniui kepenų standumas didėja.

\*SWE - daugiamatė šlyties bangų elastografija;

Kepenų uždegimo aktyvumas, dar vienas faktorius, į kurį reikia atsižvelgti vertinant kepenų elastografijos rezultatus. Yoo ir kolegos nustatė, jog net ir nedidelis kepenų fermentų padidėjimas gali lemti klaidingą kepenų standumo vertinimą [124]. Mūsų tyrimo metu hepatito aktyvumas taip pat darė įtaką 2D-SWE elastografijos matavimams, tačiau tik nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $p = 0,005$ ).

Kaip matome, kepenų steatozė ir HAI yra faktoriai, į kuriuos vertinant kepenų fibrozę kuomet atliekama 2D-SWE elastografija reikia atsižvelgti.

## 5.2 Dinaminės kepenų scintigrafijos su $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu ir kepenų stulpelinės biopsijos histologinio tyrimo rezultatai vertinant kepenų pažeidimo laipsnį

Mūsų atlikto tyrimo duomenimis dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rezultatai parodė, jog daug scintigrafinių rodiklių, nurodytų 11 lentelėje gali reikšmingai atskirti skirtingas kepenų fibrozės stadijas. Iš pateiktų duomenų matome, kad skirtingi rodikliai turėjo skirtingą tendenciją kintant kepenų fibrozei. Radioindikatoriaus tranzito rodikliai (TTP,



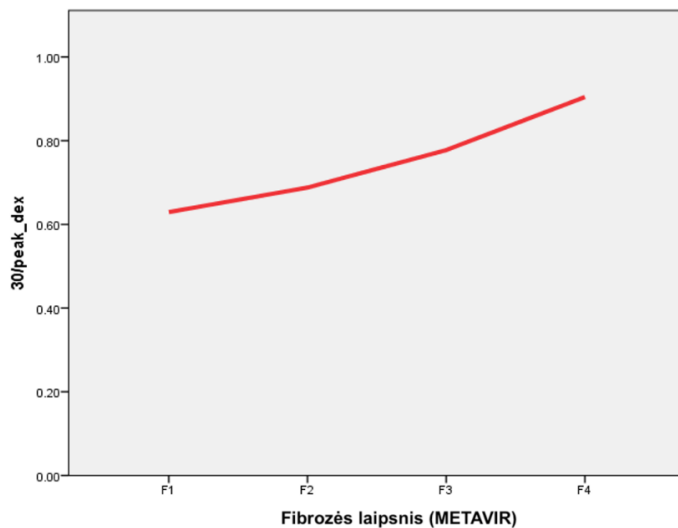
halfTTP) matuojami minutėmis ilgėjo, didėjant kepenų fibrozės stadijai. Kepenų ekskrecijos rodikliai 30/peak\_dex ir 30peak\_sin, vertinantys radioindikatoriaus susitelkimo santykį piko ir 30 minutės metu didėjo, rodydami didesnę radioindikatoriaus susilaikymą kepenyse didėjant kepenų fibrozės stadijai. Abu minėti rodikliai turėjo tiesioginį teigiamą ryšį su kepenų fibroze.

Kepenų klirenso rodiklis (LCL), rodantis kokį radioindikatoriaus kiekį hepatocitai geba išvalyti iš kraujo ir išskirti į tulžies latakus, tiek koreguotas BSA (matuotas %/min/m<sup>2</sup>), tiek LA ir BSA (matuotas %/min/m<sup>2</sup>dm<sup>2</sup>) mažėjo didėjant kepenų fibrozės laipsniui. Kepenų klirensas buvo tiesiogiai neigiamai susijęs su kepenų fibrozės laipsniu.

Literatūroje yra bandymų naudoti iminodiacetinės rūgšties derivatus (IDA) vertinant difuzinės kepenų ligos laipsnį. Kula ir kolegos vertino mebprofenino telkimosi kiekį (%/min.) taip pat Tmax ir T 1/2max (min.) ir nustatė, jog didėjant kepenų fibrozei mebprofenino telkimosi kiekis kepenyse mažėja, o Tmax ir T 1/2max rodikliai ilgėja [59]. Šie rezultatai iš esmės atitinka ir mūsų gautus rezultatus – į mebprofenino telkimosi kiekį panašus rodiklis LCL mūsų tirtoje populiacijoje taip pat mažėjo didėjant kepenų fibrozės stadijai, tuo tarpu mūsų vertinti rodikliai TTP ir halfTTP ilgėjo. Luthra ir kolegos lygino kepenų dinaminės scintigrafijos su mebprofeninu gautos kepenų ekstrakcijos frakcijos rezultatus su koloido skenavimu ir nustatė, jog kepenų ekstrakcijos frakcija reikšmingai koreliuoja su lėtinės kepenų ligos sunkumu [125].

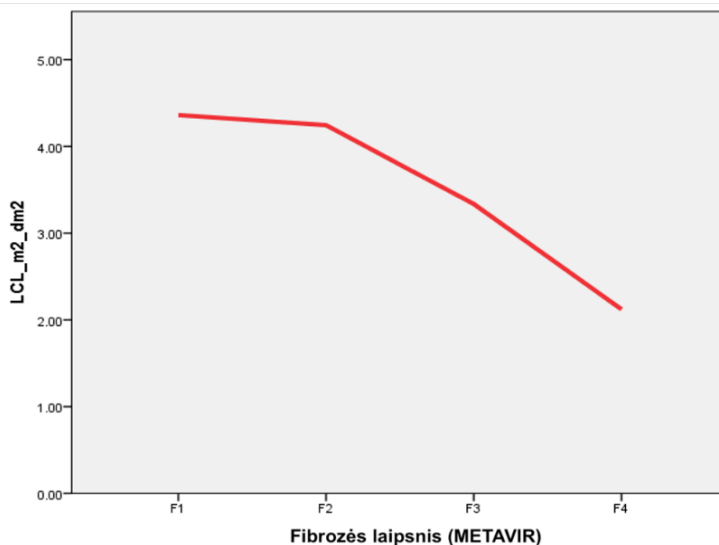
Atsižvelgiant į kepenų biopsijos histologinio tyrimo rezultatus ir plotus po ROC kreive, patikimiausi rodikliai tiksliai nustatantys kepenų fibrozės laipsnį buvo kepenų klirenso rodiklis LCL<sub>m<sup>2</sup>dm<sup>2</sup></sub> ir kepenų ekskrecijos rodiklis 30/peak\_dex. Šių rodiklių kitimo tendencija pateikta 30 ir 31 paveiksluose. Literatūroje šių rodiklių vertinimo nustatant kepenų fibrozės laipsnį mūsų žiniomis nėra. Kepenų klirenso rodiklis atliekant dinaminę kepenų scintigrafiją su mebprofeninu yra naudojamas likutiniam kepenų funkciniam tūriui prognozuoti atliekant didelės apimties kepenų rezekcijas [126]. De Graaf ir kolegos nustatė, jog mebprofenino telkimosi kiekis (rodiklis panašus į mūsų skaičiuotą LCL), matuojamas %/min./m<sup>2</sup>, tiksliai prognozuoja likutinį funkcinį kepenų tūrį pacientams atliekant didelės apimties kepenų rezekciją [27]. Be to, mebprofenino telkimosi kiekis mažesnis nei 2,69 %/min./m<sup>2</sup> prognozavo būsimą kepenų nepakankamumą po rezekcijos. Lyginant su mūsų gautais rezultatais matome, jog pažengusios fibrozės ir kepenų cirozės atveju mūsų apskaičiuotas kepenų klirenso rodiklis taip pat yra panašus, atitinkamai 3,12 % ir 1,97%.

Kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex analogijos literatūroje mūsų duomenimis nėra.



**30 paveikslas.** 30/peak\_dex rodiklio pokytis didėjant kepenų fibrozės laipsniui. Matome tiesioginį teigiamą ryšį – didėjant fibrozės laipsniui didėja 99mTc-mebrofenino susilaikymas kepenų parenchimoje.

\*30/peak\_dex – dešinės kepenų skilties ekskrecijos rodiklis;



**31 paveikslas.** LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> rodiklio pokytis didėjant kepenų fibrozės laipsniui. Matome tiesioginį neigiamą ryšį – didėjant fibrozės laipsniui 99mTc-mebrofenino klirensas iš kraujo į tulžies takus mažėja.

\* LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> – kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA;

Gretutinių faktorių – kepenų steatozės, HAI, HIV įtaka taip pat įvertinta 30/peak\_dex ir LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup> rodikliams. Kepenų steatozė panašiai kaip ir vertinant 2D-SWE elastografiją, reikšmingai įtakojo kepenų klirensą (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) matavimus nustatant visas kepenų fibrozės stadijas ( $\geq F2$  p = 0,018,  $\geq F3$  p = 0,02, F4 p = 0,03). Kita vertus, kepenų ekskrecijos rodikliui 30/peak\_dex steatozė reikšmingos įtakos neturėjo.

Hepatito aktyvumas, skirtingai nei 2D-SWE matavimams, nedarė įtakos kepenų ekskrecijos rodiklio 30/peak\_dex vertinimui, tačiau darė reikšmingą įtaką kepenų klirensui (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę (p = 0,006).

Kaip ir 2D-SWE elastografijos matavimų atveju, HIV koinfekcijos buvimas nedarė reikšmingos įtakos nei kepenų klirensui (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>), nei kepenų ekskrecinio rodiklio 30/peak\_dex.

Vertinant scintigrafinius rodiklius svarbu atkreipti dėmesį, jog tiek kepenų steatozė, tiek hepatito aktyvumas gali turėti įtakos rodikliu rezultatams.

### 5.3 2D-SWE ir dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu nustatant kepenų pažeidimo laipsnį palyginimas tarpusavyje

Vertinant aukščiau pateiktus rezultatus matome, jog kepenų standumas, matuotas 2D-SWE elastografijos, ir kepenų klirensas (LCL\_m<sup>2</sup>\_dm<sup>2</sup>) bei kepenų ekskrecinis rodiklis 30/peak\_dex geba statistiškai reikšmingai nustatyti skirtingas kepenų fibrozės stadijas. Klinikinėse gairėse nurodoma, jog kepenų elastografija, tarp jų ir 2D-SWE elastografija – vienas iš kepenų fibrozės kiekybinio vertinimo metodų skirtingai nei kepenų dinaminė scintigrafija su 99mTc-mebrofeninu [7]. Mes palyginome 2D-SWE elastografijos ir kepenų dinaminės scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu pasirinktus rodiklius tarpusavyje lygindami plotus po ROC kreive.

Mūsų žiniomis, tai pirmas prospektyvinis, tiesioginis, lyginamasis tyrimas, lyginantis 2D-SWE elastografijos ir dinaminės kepenų scintigrafijos su 99mTc-mebrofeninu rodiklius tarpusavyje.

Kepenų standumas ir kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA vertinant plotus po ROC kreive statistiškai reikšmingai nesiskyrė nustatant kliniškai reikšmingą ( $\geq F2$ ), pažengusią kepenų fibrozę ( $\geq F3$ ) ir kepenų cirozę (F4) – plotai po ROC kreive buvo atitinkamai buvo 0,75 prieš 0,68 (p = 0,22), 0,93 prieš 0,83 (p = 0,061) ir 0,91 prieš 0,96 (p = 0,33). Matome, kad nepaisant minimalių skirtumų abu rodikliai vienodai gerai gali nustatyti kepenų fibrozės laipsnį. Kiek panašus darbas buvo atliktas Rassam ir kolegų. Jie lygino kepenų

dinaminės scintigrafijos rodiklio mebrofenino telkimosi kiekį su kepenų standumu, matuotu TE vertinant pacientus, sergančius kepenų ląstelių karcinoma, prieš kepenų rezekciją. Rassam ir kolegos nustatė, jog atliekant matavimus nenavikinėse kepenų parenchimos dalyse mebrofenino telkimosi kiekis ir kepenų standumas koreliavo tarpusavyje ir atspindėjo kepenų fibrozės laipsnį [127].

Kiek kitokie rezultatai buvo gauti lyginant kepenų standumo matavimus su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex. Nustatant kliniškai reikšmingą kepenų fibrozę ( $\geq F2$ ) ir kepenų cirozę (F4) statistiškai reikšmingo skirtumo nestebėta. AUROC atitinkamai 0,75 prieš 0,7 ( $p = 0,59$ ) ir 0,91 prieš 0,93 ( $p = 0,8$ ). Pažengusios fibrozės atveju stebėtas statistiškai reikšmingas skirtumas 0,93 prieš 0,79 ( $p = 0,03$ ). Tikėtinas rezultatų išsiskyrimas galėjo būti dėl kelių priežasčių: kepenų fibrozės heterogeniškumas galėjo nulemti klaidingą vertinimą, be to atskaitos standarto kepenų biopsijos įvertinamas kepenų audinio kiekis/plotas buvo ženkliai mažesnis nei scintigrafijos metu vertinamas kepenų audinio plotas.

Kitas labai svarbus aspektas – kepenų 2D-SWE elastografijos metu įvertinamas kepenų parenchimos fizinis pokytis (kepenų standumas), kuris priklauso nuo fibrozinio audinio kiekio – kuo jo daugiau, tuo didesnis kepenų standumas. Tai labiau atitinka ir kepenų patologinio tyrimo metu vertinamus pakitimus. Dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rodikliai atspindi visai kitą kepenų pažeidimo aspektą – mažėjantį hepatocitų kiekį ir/arba kintančią (blogėjančią) jų funkciją [54,56]. Tikėtina, jog šie du skirtingi patofiziologiniai aspektai gali atitikti tik iš dalies, todėl galime tikėtis skirtumų interpretuojant skirtingais tyrimais gautus rezultatus. Tai matome ir iš Spearman'o koreliacijos koeficiento (18 lentelė). Stebėta tik vidutinio stiprumo koreliacija tačiau daugelis rodiklių vienodai gerai gebėjo nustatyti skirtingas kepenų fibrozės stadijas.

#### 5.4 2D-SWE elastografijos ir dinaminės kepenų scintigrafijos su $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rodiklių kombinuota vertė

Kadangi 2D-SWE ir dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu leidžia pavaizduoti skirtingus difuzinės kepenų ligos aspektus, mes atlikome logistinę regresiją norėdami patikrinti ar atliekant abu tyrimus vienu metu galime gauti didesnę diagnostinę tikslumą.

Kartu vertinant kepenų standumą su kepenų klirensu ( $\text{LCL}_m^2\text{dm}^2$ ) nustatant kliniškai reikšmingą ir pažengusią kepenų fibrozę diagnostinis tikslumas nepadidėjo, tuo tarpu nustatant kepenų cirozę bendras diagnostinis

tikslumas padidėjo nuo 0,91 iki 0,98 nors skirtumas ir nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,16$ ).

Panašūs rezultatai gauti ir kartu vertinant kepenų standumą su kepenų ekskrecijos rodikliu 30/peak\_dex – nustatant kliniškai reikšmingą ir pažengusią fibrozę tyrimų tikslumas padidėjo minimaliai. Nustatant kepenų cirozę diagnostinis tikslumas padidėjo nuo 0,91 iki 0,97, tačiau ir šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas ( $p = 0,18$ ).

Kaip matome, reikšmingos vertės kombinuojant 2D-SWE elastografiją ir dinaminę kepenų scintigrafiją su 99mTc-mebrofeninu nėra, nors diagnostinis tikslumas padidėja nustatant kepenų cirozę. Panašių darbų, kuomet yra kombinuojama 2D-SWE ir branduolinės medicinos tyrimas, mūsų žiniomis nėra, tačiau literatūroje yra darbų, kai kombinuojami keli to paties vaizdinimo metodo būdai. Xue ir kolegos nustatė, jog panaudojant dirbtinį intelektą vertinant ultragarsinio tyrimo pilkos skalės vaizdus ir elastografijos duomenis pasiekiamas didesnis diagnostinis tikslumas vertinant kepenų fibrozės laipsnį [128].

## 5.5 Tyrimo trūkumai

Mūsų darbas turėjo keletą trūkumų. Mokslinis tyrimas atliktas vienoje įstaigoje. Kepenų biopsiją ir vaizdinius tyrimus atliko vienas tyrėjas. Tyrimo rezultatai nebuvo lyginti su laboratorinių tyrimų duomenimis. Nagrinėta tyrimo pacientų imtis nedidelė, taip pat ir atskiri pacientų pogrupiai (kepenų cirozės grupėje buvo tik 7 pacientai). Skirtingas virusinio hepatito tipas bei jo pasiskirstymas tarp kepenų fibrozės grupių taip pat galėjo turėti įtakos tyrimo rezultatams.

## 6. IŠVADOS

Daugiamatė šlyties bangų elastografija (2D-SWE) gali patikimai nustatyti kepenų fibrozės laipsnį lėtiniu virusiniu hepatitu sergantiems pacientams. Tyrimo metu nustatytos svertinės kepenų standumo vertės statistiškai reikšmingai gali nustatyti kepenų fibrozės laipsnį ( $p < 0,05$ ).

Dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu rodikliai kepenų klirensas ( $\text{LCL\_m}^2\text{\_dm}^2$ ) ir kepenų ekskrecijos rodiklis  $30/\text{peak\_dex}$  gali patikimai nustatyti kepenų fibrozės laipsnį lėtiniu virusiniu hepatitu sergantiems pacientams ( $p < 0,05$ ).

Kepenų standumas, matuotas 2D-SWE, ir kepenų klirensas koreguotas BSA ir LA matuotas dinaminės scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu vienodai gerai gali nustatyti kepenų fibrozės laipsnį. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp rodiklių nėra ( $p < 0,05$ ).

Kepenų standumo, matuoto 2D-SWE, kombinacija su dinaminės kepenų scintigrafijos rodikliais kepenų klirensu ir kepenų ekskreciniu rodikliu statistiškai reikšmingai nepadidina diagnostinės vertės nustatant kepenų fibrozės laipsnį ( $p > 0,05$ ), nors kombinuotos AUROC vertės padidėja nustatant kepenų cirozę.

## 7. REKOMENDACIJOS

1. Daugiaplokštuminė šlyties bangų elastografija (2D-SWE) ir kepenų dinaminė scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu leidžia tiksliai nustatyti kepenų fibrozės laipsnį pacientams, sergantiems lėtine virusine kepenų fibroze ir yra tinkami naudoti klinikinėje praktikoje kaip alternatyva kepenų biopsijai.
2. Dinaminė kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofeninu leidžia įvertinti funkcinis kepenų parenchimos pokyčius fibrozės pažeistose kepenyse ir gali suteikti papildomos informacijos tiriant lėtiniu virusiniu hepatitu sergančius pacientus.
3. Dinaminės kepenų scintigrafijos su  $^{99m}\text{Tc}$ -ebrofeninu rodikliai leidžia įvertinti totalinę kepenų funkciją, todėl šis tyrimas klinikinėje praktikoje gali būti naudojamas planuojant chirurgines kepenų operacijas pacientams, sergantiems lėtine virusine kepenų liga.

## 8. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Rockey DC, Darwin Bell P, Hill JA. Fibrosis-a common pathway to organ injury and failure. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(12):1138-1149. doi:10.1056/NEJMra1300575
2. Detlef Schuppan NHA. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2008;371(9615):838-851. doi:10.1016/S0140-6736(08)60383-9
3. Cheemerla S, Balakrishnan M. Global Epidemiology of Chronic Liver Disease. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(5):365-370. doi:10.1002/cld.1061
4. Vigani AG. Diagnosis and staging of fibrosis in patients with chronic hepatitis C : comparison and critical overview of current strategies. Published online 2018:13-22.
5. Chin JL, Pavlides M, Moolla A, Ryan JD. Non-invasive markers of liver fibrosis: Adjuncts or alternatives to liver biopsy? *Front Pharmacol*. 2016;7(JUN). doi:10.3389/fphar.2016.00159
6. Castera L, Yuen Chan HL, Arrese M, et al. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015;63(1):237-264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006
7. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. Published online 2021. doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
8. Thomaidis-Brears HB, Alkhoury N, Allende D, et al. Incidence of Complications from Percutaneous Biopsy in Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022;67(7):3366-3394. doi:10.1007/s10620-021-07089-w
9. Kishanifarhani Z, Ahadi M, Kazeminejad B, et al. Inter-observer variability in histomorphological evaluation of non-neoplastic liver biopsy tissue and impact of clinical information on final diagnosis in Shahid Beheshti university of medical sciences affiliated hospitals. *Iran J Pathol*. 2019;14(3):243-251. doi:10.30699/ijp.2019.99566.1985
10. Chowdhury AB, Mehta KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. *Clin Exp Med*. Published online 2022. doi:10.1007/s10238-022-00799-z



11. Loosen SH, Schueller F, Trautwein C, Roy S, Roderburg C. Role of circulating microRNAs in liver diseases. *World J Hepatol.* 2017;9(12):586-594. doi:10.4254/wjh.v9.i12.586
12. Wang X, He Y, MacKowiak B, Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut.* 2021;70(4):784-795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526
13. Smith AD, Porter KK, Elkassem AA, Sanyal R, Lockhart ME. Current imaging techniques for noninvasive staging of hepatic fibrosis. *American Journal of Roentgenology.* 2019;213(1):77-89. doi:10.2214/AJR.19.21144
14. Huber A, Ebner L, Heverhagen JT, Christe A. State-of-the-art imaging of liver fibrosis and cirrhosis: A comprehensive review of current applications and future perspectives. *Eur J Radiol Open.* 2015;2:90-100. doi:10.1016/j.ejro.2015.05.002
15. Dietrich CF, Bamber J, Berzigotti A, et al. *EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Liver Ultrasound Elastography, Update 2017 (Long Version).* Vol 38.; 2017. doi:10.1055/s-0043-103952
16. Patel K, Sebastiani G. *Limitations of Non-Invasive Tests for Assessment of Liver Fibrosis.*; 2020.
17. Babu AS, Wells ML, Teytelboym OM, et al. Elastography in chronic liver disease: Modalities, techniques, limitations, and future directions. *Radiographics.* 2016;36(7):1987-2006. doi:10.1148/rg.2016160042
18. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas A el, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound elastography: Review of techniques and clinical applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-1329. doi:10.7150/thno.18650
19. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: Part 1, principles and techniques. *American Journal of Roentgenology.* 2015;205(1):22-32. doi:10.2214/AJR.15.14552
20. *QIBA Profile: Ultrasound Measurement of Shear Wave Speed for Estimation of Liver Fibrosis.*
21. Anteby R, Klang E, Horesh N, et al. Deep learning for noninvasive liver fibrosis classification: A systematic review. *Liver International.* 2021;41(10):2269-2278. doi:10.1111/liv.14966
22. Lim JK, Flamm SL, Singh S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Elastography in the

- Evaluation of Liver Fibrosis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1536-1543. doi:10.1053/j.gastro.2017.03.017
23. Wang JC, Fu R, Tao XW, et al. A radiomics-based model on non-contrast CT for predicting cirrhosis: Make the most of image data. *Biomark Res*. 2020;8(1). doi:10.1186/s40364-020-00219-y
  24. Li S, Sun X, Chen M, et al. *Liver Fibrosis Conventional and Molecular Imaging Diagnosis Update*.
  25. Wegrzyniak O, Rosestedt M, Eriksson O. Recent progress in the molecular imaging of nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14). doi:10.3390/ijms22147348
  26. Cieslak KP, Bennink RJ, de Graaf W, et al. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB*. 2016;18(9):773-780. doi:10.1016/j.hpb.2016.06.006
  27. de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(2):369-378. doi:10.1007/s11605-009-1085-2
  28. Taniguchi M, Okizaki A, Watanabe K, et al. Hepatic clearance measured with <sup>99m</sup>Tc-GSA single-photon emission computed tomography to estimate liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16714-16720. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16714
  29. Iguchi T, Sato S, Kouno Y, et al. Comparison of Tc-<sup>99m</sup>-GSA scintigraphy with hepatic fibrosis and regeneration in patients with hepatectomy. *Ann Nucl Med*. 2003;17(3):227-233. doi:10.1007/BF02990026
  30. Liu C, Guo Z, Zhang P, et al. Kit formulated asialoglycoprotein receptor targeting tracer based on copolymer for liver SPECT imaging. *Nucl Med Biol*. 2014;41(7):587-593. doi:10.1016/j.nucmedbio.2014.04.005
  31. Yoshida M, Shiraishi S, Sakaguchi F, et al. A quantitative index measured on <sup>99m</sup>Tc GSA SPECT/CT 3D fused images to evaluate severe fibrosis in patients with chronic liver disease. *Jpn J Radiol*. 2012;30(5):435-441. doi:10.1007/s11604-012-0072-9
  32. Geisel D, Hamm B, Denecke T, et al. Imaging-Based Liver Function Tests – Past , Present and Future Bildgestützte Leberfunktionstests – Stand der Technik und zukünftige Entwicklungen. Published online 2015:863-871.

33. Mri D enhanced. Imaging-based Evaluation of Liver Function : Comparison of Tc-Mebrofenin Hepatobiliary Scintigraphy and Gd-EOB-. Published online 2015:1-11.
34. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *Eur Radiol.* 2019;29(9):5063-5072. doi:10.1007/s00330-019-06029-7
35. Gupta M, Choudhury PS, Singh S, Hazarika D. Liver functional volumetry by Tc-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy before major liver resection: A game changer. *Indian Journal of Nuclear Medicine.* 2018;33(4):277-283. doi:10.4103/ijnm.IJNM\_72\_18
36. de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *Journal of Nuclear Medicine.* 2010;51(2):229-236. doi:10.2967/jnumed.109.069724
37. Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery (United States).* 2017;162(4):775-783. doi:10.1016/j.surg.2017.05.022
38. Ferraioli G, Wong VWS, Castera L, et al. Liver Ultrasound Elastography: An Update to the World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology Guidelines and Recommendations. *Ultrasound Med Biol.* 2018;44(12):2419-2440. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2018.07.008
39. Kawamura N, Imajo K, Kalutkiewicz KJ, et al. Influence of liver stiffness heterogeneity on staging fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2022;76(1):186-195. doi:10.1002/hep.32302
40. Dhall D, Kim SA, Mc Phaul C, et al. *Heterogeneity of Fibrosis in Liver Biopsies of Patients With Heart Failure Undergoing Heart Transplant Evaluation.*; 2018. www.ajsp.com
41. Ratzu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1898-1906. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.084
42. Tapper EB, Lok ASF. Use of liver imaging and biopsy in clinical practice. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(8):756-768. doi:10.1056/NEJMra1610570

43. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2018;69(3):718-735. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.011
44. *Project Report Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries.* <http://www.easl>.
45. Sepanlou SG, Safiri S, Bisignano C, et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(3):245-266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8
46. Roehlen N, Crouchet E, Baumen TE. *Liver Fibrosis : Mechanistic Concepts And;* 2020.
47. Iredale JP. Models of liver fibrosis: Exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *Journal of Clinical Investigation.* 2007;117(3):539-548. doi:10.1172/JCI30542
48. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7312-7324. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7312
49. Elpek GÖ. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7260-7276. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7260
50. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. In: *Seminars in Liver Disease.* Vol 37. Thieme Medical Publishers, Inc.; 2017:1-10. doi:10.1055/s-0036-1597816
51. Natarajan V, Harris EN, Kidambi S. SECs (Sinusoidal Endothelial Cells), Liver Microenvironment, and Fibrosis. *Biomed Res Int.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/4097205
52. Nishikawa K, Osawa Y, Kimura K. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling as a potential target for the treatment of liver cirrhosis using antifibrotic drugs. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19103103
53. Friedman SL. Hepatic fibrosis-Overview. *Toxicology.* 2008;254(3):120-129. doi:10.1016/j.tox.2008.06.013
54. Wang L, Collins C, Kelly EJ, et al. Transporter expression in liver tissue from subjects with alcoholic or hepatitis C cirrhosis quantified by targeted quantitative proteomics. *Drug Metabolism and Disposition.* 2016;44(11):1752-1758. doi:10.1124/dmd.116.071050
55. Thakkar N, Slizgi JR, Brouwer KLR. Effect of Liver Disease on Hepatic Transporter Expression and Function. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2282-2294. doi:10.1016/j.xphs.2017.04.053

56. Atilano-Roque A, Roda G, Fogueri U, Kiser JJ, Joy MS. Effect of Disease Pathologies on Transporter Expression and Function. *J Clin Pharmacol.* 2016;56(February):S205-S221. doi:10.1002/jcph.768
57. Hanada K, Nakai K, Tanaka H, et al. Effect of nuclear receptor downregulation on hepatic expression of cytochrome P450 and transporters in chronic Hepatitis C in association with fibrosis development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012;27(3):301-306. doi:10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-077
58. Nakai K, Tanaka H, Hanada K, et al. Decreased expression of cytochromes P450 1A2, 2E1, and 3A4 and drug transporters Na<sup>+</sup>-taurocholate-cotransporting polypeptide, organic cation transporter 1, and organic anion-transporting peptide-C correlates with the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Drug Metabolism and Disposition.* 2008;36(9):1786-1793. doi:10.1124/dmd.107.020073
59. Kula M, Karacavus S, Baskol M, Deniz K, Abdulrezzak U, Tutus A. Hepatobiliary function assessed by <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin cholescintigraphy in the evaluation of fibrosis in chronic hepatitis: Histopathological correlation. *Nucl Med Commun.* 2010;31(4):280-285. doi:10.1097/MNM.0b013e328334bff7
60. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol.* 2007;47(4):598-607. doi:10.1016/j.jhep.2007.07.006
61. Pavlides M, Birks J, Fryer E, et al. Interobserver variability in histologic evaluation of liver fibrosis using categorical and quantitative scores. *Am J Clin Pathol.* 2017;147(4):364-369. doi:10.1093/AJCP/AQX011
62. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):487-495. doi:10.1016/j.diii.2013.01.022
63. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: A new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29(12):1705-1713. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
64. Zhang YN, Fowler KJ, Ozturk A, et al. Liver fibrosis imaging: A clinical review of ultrasound and magnetic resonance elastography. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2020;51(1):25-42. doi:10.1002/jmri.26716
65. Bercoff J, Tanter M, Fink M. *Supersonic Shear Imaging: A New Technique for Soft Tissue Elasticity Mapping.* Vol 51.; 2004.

66. Muller M, Gennisson JL, Deffieux T, Tanter M, Fink M. Quantitative Viscoelasticity Mapping of Human Liver Using Supersonic Shear Imaging: Preliminary In Vivo Feasibility Study. *Ultrasound Med Biol.* 2009;35(2):219-229. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2008.08.018
67. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography assessment of liver fibrosis: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology.* 2015;276(3):845-861. doi:10.1148/radiol.2015150619
68. Chantarojanasiri T, Mekpariyup J, Chitwiset S. *CORRELATION BETWEEN 3TYPE OF HEPATIC SHEAR WAVE ELASTOGRAPHY AND TRANSIENT ELASTOGRAPHY IN PREDICTION OF LIVER FIBROSIS.*; 2021. <http://www.journalijisr.com>
69. Petitclerc L, Sebastiani G, Gilbert G, Cloutier G, Tang A. Liver fibrosis: Review of current imaging and MRI quantification techniques. *Journal of Magnetic Resonance Imaging.* 2017;45(5):1276-1295. doi:10.1002/jmri.25550
70. Petitclerc L, Gilbert G, Nguyen BN, Tang A. Liver Fibrosis Quantification by Magnetic Resonance Imaging. *Topics in Magnetic Resonance Imaging.* 2017;26(6):229-241. doi:10.1097/RMR.0000000000000149
71. Venkatesh SK, Ehman RL. Magnetic resonance elastography of liver. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014;22(3):433-446. doi:10.1016/j.mric.2014.05.001
72. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound elastography and MR elastography for assessing liver fibrosis: Part 2, diagnostic performance, confounders, and future directions. *American Journal of Roentgenology.* 2015;205(1):33-40. doi:10.2214/AJR.15.14553
73. Cai C, Song X, Chen X, et al. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/8859338
74. Chon YE, Choi EH, Song KJ, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2012;7(9). doi:10.1371/journal.pone.0044930
75. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of Transient Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2008;134(4). doi:10.1053/j.gastro.2008.01.034

76. Tsochatzis EA, Gurusamy KS, Ntaoula S, Cholongitas E, Davidson BR, Burroughs AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol.* 2011;54(4):650-659. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.033
77. Hu X, Qiu L, Liu D, Qian L. Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) Elastography for non-invasive evaluation of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B and C patients: A systematic review and meta-analysis. *Med Ultrason.* 2017;19(1):23-31. doi:10.11152/mu-942
78. Herrmann E, de edinghen VL, Cassinotto C, et al. Assessment of Biopsy-Proven Liver Fibrosis by Two-Dimensional Shear Wave Elastography: An Individual Patient Data-Based Meta-analysis. doi:10.1002/hep.29179/supinfo
79. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D shear wave elastography, transient elastography, and MR elastography for the diagnosis of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *American Journal of Roentgenology.* Vol 214. American Roentgen Ray Society; 2020:W20-W26. doi:10.2214/AJR.19.21267
80. Xia S, Ren X, Ni Z, Zhan W. A Noninvasive Method - Shear-Wave Elastography Compared With Transient Elastography in Evaluation of Liver Fibrosis in Patients With Chronic Hepatitis B. *Ultrasound Q.* 2019;35(2):147-152. doi:10.1097/RUQ.0000000000000399
81. Kim YS, Jang YN, Song JS. Comparison of gradient-recalled echo and spin-echo echo-planar imaging MR elastography in staging liver fibrosis: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2018;28(4):1709-1718. doi:10.1007/s00330-017-5149-5
82. Singh S, Venkatesh SK, Wang Z, et al. Diagnostic performance of magnetic resonance elastography in staging liver fibrosis: A systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2015;13(3):440-451.e6. doi:10.1016/j.cgh.2014.09.046
83. Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement. *Radiology.* 2020;296(2):263-274. doi:10.1148/radiol.2020192437
84. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML, et al. Elastography Assessment of Liver Fibrosis: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus

- Conference Statement. *Ultrasound Q.* 2016;32(2):94-107. doi:10.1097/RUQ.0000000000000209
85. Kennedy P, Wagner M, Castéra L, et al. Quantitative elastography methods in liver disease: Current evidence and future directions. *Radiology.* 2018;286(3):738-763. doi:10.1148/radiol.2018170601
  86. Sangster GP, Prevgliano CH, Nader M, Chwoschtschinsky E, Heldmann MG. MDCT imaging findings of liver cirrhosis: Spectrum of hepatic and extrahepatic abdominal complications. *HPB Surgery.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/129396
  87. Adrian Thomas H, Lukas E, Matteo M, et al. Computed tomography findings in liver fibrosis and cirrhosis. *Swiss Med Wkly.* 2014;144. doi:10.4414/smw.2014.13923
  88. Pickhardt PJ, Malecki K, Hunt OF, et al. Hepatosplenic volumetric assessment at MDCT for staging liver fibrosis. *Eur Radiol.* 2017;27(7):3060-3068. doi:10.1007/s00330-016-4648-0
  89. lubner M, Jones D, KloKe J, saiD aDnan, PiCKharDT PJ. *CT Texture Analysis of the Liver for Assessing Hepatic Fibrosis in Patients with Hepatitis C Virus.*; 2019.
  90. Smith AD, Branch CR, Zand K, et al. Liver surface nodularity quantification from routine ct images as a biomarker for detection and evaluation of cirrhosis. *Radiology.* 2016;280(3):771-781. doi:10.1148/radiol.2016151542
  91. Pickhardt PJ, Malecki K, Kloke J, Lubner MG. Accuracy of liver surface nodularity quantification on MDCT as a noninvasive biomarker for staging hepatic fibrosis. *American Journal of Roentgenology.* 2016;207(6):1194-1199. doi:10.2214/AJR.16.16514
  92. Balassy C, Feier D, Peck-Radosavljevic M, et al. Susceptibility-weighted MR imaging in the grading of liver fibrosis: A feasibility study. *Radiology.* 2014;270(1):149-158. doi:10.1148/radiol.13122440
  93. Yang ZX, Liang HY, Hu XX, et al. Feasibility of histogram analysis of susceptibility-weighted MRI for staging of liver fibrosis. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2016;22(4):301-307. doi:10.5152/dir.2016.15284
  94. Charatcharoenwitthaya P, Sukonrut K, Korpraphong P, Pongpaibul A, Saiviroonporn P. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *PLoS One.* 2021;16(3 March). doi:10.1371/journal.pone.0248024



95. Palmucci S, Cappello G, Attinà G, et al. Diffusion-weighted MRI for the assessment of liver fibrosis: Principles and applications. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/874201
96. Juluru K, Talal AH, Yantiss RK, et al. Diagnostic accuracy of intracellular uptake rates calculated using dynamic Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI for hepatic fibrosis stage. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;45(4):1177-1185. doi:10.1002/jmri.25431
97. Xie S, Sun Y, Wang L, Yang Z, Luo J, Wang W. Assessment of Liver Function and Liver Fibrosis with Dynamic Gd-EOB-DTPA-Enhanced MRI. *Acad Radiol*. 2015;22(4):460-466. doi:10.1016/j.acra.2014.11.006
98. Mesropyan N, Kupczyk P, Kukuk GM, et al. Diagnostic value of magnetic resonance parametric mapping for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with primary sclerosing cholangitis. *BMC Med Imaging*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12880-021-00598-0
99. Xu X, Zhu H, Li R, et al. Whole-liver histogram and texture analysis on T1 maps improves the risk stratification of advanced fibrosis in NAFLD. *Eur Radiol*. 2021;31(3):1748-1759. doi:10.1007/s00330-020-07235-4
100. Yu X, Wu Y, Liu H, et al. Small-animal sPecT/cT of the Progression and recovery of rat liver Fibrosis by Using an integrin  $\alpha\beta 3$ -targeting radiotracer. *Radiology*. 2016;279(2):502-512. doi:10.1148/radiol.2015150090
101. Zhang X, Xin J, Shi Y, et al. Assessing activation of hepatic stellate cells by  $^{99m}\text{Tc}$ -3PRGD2 scintigraphy targeting integrin  $\alpha\beta 3$ : A feasibility study. *Nucl Med Biol*. 2015;42(3):250-255. doi:10.1016/j.nucmedbio.2014.11.007
102. Zheng L, Ding X, Liu K, et al. Molecular imaging of fibrosis using a novel collagen-binding peptide labelled with  $^{99m}\text{Tc}$  on SPECT/CT. *Amino Acids*. 2017;49(1):89-101. doi:10.1007/s00726-016-2328-7
103. Tokorodani R, Sumiyoshi T, Okabayashi T, et al. Liver fibrosis assessment using  $^{99m}\text{Tc}$ -GSA SPECT/CT fusion imaging. *Jpn J Radiol*. 2019;37(4):315-320. doi:10.1007/s11604-019-00810-w
104. Kotani K, Kawabe J, Higashiyama S, et al. Heterogeneous liver uptake of Tc- $^{99m}$ -GSA as quantified through SPECT/CT helps to evaluate the degree of liver fibrosis A retrospective observational study. *Medicine (United States)*. 2018;97(31). doi:10.1097/MD.00000000000011765

105. Brown PH, Juni JE, Lieberman DA, Krishnamurthy GT. Hepatocyte versus biliary disease: A distinction by deconvolutional analysis of technetium-99m IDA time-activity curves. *Journal of Nuclear Medicine*. 1988;29(5):623-630.
106. de Graaf W, Häusler S, Heger M, et al. Transporters involved in the hepatic uptake of 99mTc-mebrofenin and indocyanine green. *J Hepatol*. 2011;54(4):738-745. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.047
107. Hernández Lozano I, Langer O. Use of imaging to assess the activity of hepatic transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(2):149-164. doi:10.1080/17425255.2020.1718107
108. Lisette T, Graaf D, Geert AA, Roelof J, Gulik V, Thomas M. Physiological and biochemical basis of clinical liver function tests : a review 1 . Introduction Liver failure is the major cause of mortality and morbidity after partial liver resection , and develops as a result of insufficient functional remnant liver . 2013;257:27-36.
109. Jocius D, Vajauskas D, Mikelis K, et al. Quantitative Assessment of Liver Impairment in Chronic Viral Hepatitis with [99mTc]Tc-Mebrofenin: A Noninvasive Attempt to Stage Viral Hepatitis-Associated Liver Fibrosis. *Medicina (B Aires)*. 2022;58(10):1333. doi:10.3390/medicina58101333
110. Blanes-Vidal V, Lindvig KP, Thiele M, Nadimi ES, Krag A. Artificial intelligence outperforms standard blood-based scores in identifying liver fibrosis patients in primary care. *Sci Rep*. 2022;12(1). doi:10.1038/s41598-022-06998-8
111. Decharatanachart P, Chaiteerakij R, Tiyyarattanachai T, Treeprasertsuk S. Application of artificial intelligence in chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1). doi:10.1186/s12876-020-01585-5
112. Zhang W, Zhu Y, Zhang C, Ran H. Diagnostic Accuracy of 2-Dimensional Shear Wave Elastography for the Staging of Liver Fibrosis: A Meta-analysis. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2019;38(3):733-740. doi:10.1002/jum.14760
113. Fu J, Wu B, Wu H, Lin F, Deng W. Accuracy of real-time shear wave elastography in staging hepatic fibrosis: A meta-analysis. *BMC Med Imaging*. 2020;20(1). doi:10.1186/s12880-020-0414-5
114. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in diagnostic test studies of biomedical informatics. *J Biomed Inform*. 2014;48:193-204. doi:10.1016/j.jbi.2014.02.013

115. Ekman M, Fjalling M, Friman S, Carlson S, Volkmann R. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers*. 1996;17(Nucl Med Commun):235-242. Accessed January 23, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8692492/>
116. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995;22(6):696-699. doi:10.1016/0168-8278(95)80226-6
117. Petta S, Maida M, Macaluso FS, et al. The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2015;62(4):1101-1110. doi:10.1002/hep.27844
118. Bende F, Moga T. Liver Elastography: Basic Principles, Evaluation Technique, and Confounding Factors. In: *Elastography - Applications in Clinical Medicine*. IntechOpen; 2022. doi:10.5772/intechopen.102371
119. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(12):2650-2666. doi:10.1016/j.cgh.2019.07.060
120. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):294-304. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.003
121. Luo QT, Zhu Q, Zong XD, et al. Diagnostic Performance of Transient Elastography Versus Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis: Direct Comparison and a Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/1960244
122. Chimoriya R, Piya MK, Simmons D, Ahlenstiel G, Ho V. The use of two-dimensional shear wave elastography in people with obesity for the assessment of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med*. 2021;10(1):1-13. doi:10.3390/jcm10010095
123. Liu J, Ma Y, Han P, et al. Hepatic steatosis leads to overestimation of liver stiffness measurement in both chronic hepatitis B and metabolic-associated fatty liver disease patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(8). doi:10.1016/j.clinre.2022.101957
124. Yoo JJ, Seo YS, Kim YS, et al. The influence of histologic inflammation on the improvement of liver stiffness values over 1 and 3 years. *J Clin Med*. 2019;8(12). doi:10.3390/jcm8122065
125. Luthra K, Galge A, Lele V. Radionuclide methods for evaluation of chronic liver disease — A comparison between colloid & &

- hepatobiliary scans. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(supplement 2):176P LP-176P. [http://jnm.snmjournals.org/content/48/supplement\\_2/176P.4.abstract](http://jnm.snmjournals.org/content/48/supplement_2/176P.4.abstract)
126. Rassam F, Olthof PB, Richardson H, Van Gulik TM, Bennink RJ. Practical guidelines for the use of technetium-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun*. 2019;40(4):297-307. doi:10.1097/MNM.0000000000000973
127. Rassam F, Olthof PB, Takkenberg BR, et al. Scintigraphic liver function and transient elastography in the assessment of patients with resectable hepatocellular carcinoma. *HPB*. 2019;21(5):626-635. doi:10.1016/j.hpb.2018.09.021
128. Xue LY, Jiang ZY, Fu TT, et al. Transfer learning radiomics based on multimodal ultrasound imaging for staging liver fibrosis. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2973-2983. doi:10.1007/s00330-019-06595-w

## 9. PRIEDAI

### 1 priedas – VRBTEK leidimas



**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS**  
Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius. Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8700, el. p. mf@mf.vu.lt  
**VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**  
Komiteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, 03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rtek@mf.vu.lt

### LEIDIMAS ATLIKTI BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ

2018-07-03 Nr.158200-18/7-1053-552

Tyrimo pavadinimas:

**Radiologinio vaizdinimo konkurencinis tikslumas pakeičiant histologinį tyrimą  
kepenų fibrozės diagnostikoje**

Protokolo Nr.: 1  
Versija: 1.1  
Data: 2018 07 01  
Informuoto asmens sutikimo forma: 1.1  
2018 07 01

Pagrindinis tyrėjas: **Algirdas Edvardas Tamošiūnas**


Ištaigos pavadinimas: VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos  
Adresas: Santariškių g. 2, Vilnius

Leidimas galioja iki: **2020 09**

Leidimas išduotas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio (protokolas Nr. 158200-2018/7), vykusio 2018 m. liepos 3 d. sprendimu.

Pirmininkas



 prof. Saulius Vosylius

## **INFORMUOTO ASMENS SUTIKIMO FORMA**

Biomedicininio / klinikinio vaistinio preparato tyrimo pavadinimas:  
Radiologinio vaizdinimo konkurencinis tikslumas pakeičiant histologinį tyrimą kepenų fibrozės diagnostikoje.

Protokolo Nr.:

1

Užsakovas:

Vilniaus Universitetas, Medicinos Fakultetas

Adresas: M.K.Čiurlionio g. 21 Tel.: +370 5 239 8200 El. paštas:  
algirdas.utkus@mf.vu.lt

Užsakovo atstovas: Algirdas Utkus

Atsakingas tyrėjas: Algirdas Edvardas Tamošiūnas

Tyrimo centro pavadinimas:

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Adresas: Santariškių g. 2, 08661 Vilnius Tel.: +3705 236 5000 El.  
paštas: *info@santa.lt*

Atsakingas tyrėjas 2: Donatas Jocius

Tyrimo centro pavadinimas:

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos

Adresas: Santariškių g. 2, 08661 Vilnius Tel.: +37067618097 El. paštas:  
[donatas.jocius@santa.lt](mailto:donatas.jocius@santa.lt)

### **1. Kokia šio dokumento paskirtis?**

Šioje formoje pateikiama Jums skirta informacija apie biomedicininį / klinikinį vaistinio preparato tyrimą, aptariamą tyrimo atlikimo priežastys, mokslinio tyrimo procedūras, nauda, rizika, galimi nepatogumai ir kita svarbi informacija. Jei nuspręsite dalyvauti, prašysime Jūsų pasirašyti šią sutikimo

formą, kuria sutinkate tyrimo metu vykdyti gydytojo tyrėjo ir tyrimo komandos nurodymus. Pasirašydami šį dokumentą, sutinkate dalyvauti moksliniame tyrime. Neskubėkite ir atidžiai perskaitykite šį dokumentą, jei nesupratote kokio nors žodžio ar teiginio, visus iškilusius klausimus būtinai užduokite tyrimo gydytojui ar kitiems tyrimo komandos nariams. Prieš priimdami sprendimą, galite pasitarti su šeimos nariais, draugais ar savo gydytoju.

## **2. Kodėl atliekami biomedicininiai / klinikiniai vaistinio preparato tyrimai?**

Svarbu suprasti, kad nors biomedicininio / klinikinio vaistinio preparato tyrimo metu Jums bus skiriami vaistiniai preparatai, atliekami sveikatos patikrinimai ar medicininės procedūros, biomedicininis tyrimas iš esmės skiriasi nuo įprastos (kasdienės) klinikinės praktikos. Įprastos (kasdienės) klinikinės praktikos tikslas yra Jus (t. y. konkretų asmenį, pacientą) išgydyti ir/ar pagerinti Jūsų sveikatos būklę. Pagrindinis biomedicininio (mokslinio) tyrimo tikslas – gauti naujų medicinos mokslo žinių, kurios ateityje padėtų kitų šia liga sergančių pacientų sveikatai. Kitaip tariant, pagrindinis šio tyrimo tikslas nėra tiesioginė nauda Jūsų sveikatai.

## **3. Kodėl atliekamas šis tyrimas?**

EASL (*angl. European association for the study of the Liver*) duomenimis apie 29 mln. žmonių Europoje kenčia dėl lėtinės kepenų ligos, o apie 0.1% Europos populiacijos yra sergantys kepenų ciroze, kuri tiesiogiai nulemia 170000 mirčių per metus. Įvardijami keturi etiologiniai faktoriai, įtakojantys kepenų fibrozės išsivystymą - alkoholio vartojimas, HBV ir HCV infekcija bei metabolinis sindromas susijęs su nutukimu. Lietuvoje 2014 m. statistikos departamento duomenimis sergamumas kepenų ciroze buvo ~ 0.5%. Šiuo metu difuzinių kepenų ligų įvertinimui ir ligos pažengimo stadijai nustatyti vis dar atliekama kepenų biopsija - invazinis tyrimas, kuris turi savo komplikacijų riziką, nėra malonus pacientui ir reprezentuoja tik labai nedidelę kepenų audinio dalį (~ 1/50000), kuris dažnai būna netolygiai pažeistas, todėl dažnai kalbama apie neinvazines alternatyvas, kurios padėtų tiksliai nustatyti kepenų difuzinę ligos laipsnį, suteiktų prognostinės informacijos ar padėtų vertinti gydymo atsaką.

## **4. Kokie asmenys pasirenkami dalyvauti šiame tyrime?**

Bus kviečiami asmenys, sergantys difuzinėmis kepenų ligomis, kuriems kliniškai indikuotina ir gydytojo gastroenterologo ar gydytojo infektologo paskirta kepenų parenchimos biopsija.

## **5. Kas atlieka / užsako šį biomedicininį / klinikinį vaistinio preparato tyrimą?**

Šio biomedicininio tyrimo užsakovas yra VšĮ Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos. Tai nekomercinis (nefinansuojamas) mokslo projektas.

**6. Tikimybė patekti į skirtingas tiriamųjų grupes ir dalyvavimo šiose grupėse ypatybės.**

Šiame tyrime į grupes skirstoma nebus

**7. Kiek truks Jūsų dalyvavimas šiame tyrime?**

Bendra tyrimo trukmė – dveji metai. Jūs dalyvausite du kartus: pirmo vizito metu, kai pasirašysite informuoto asmens sutikimo formą ir bus atlikti planiniai tyrimai prieš kepenų biopsiją, bei kepenų biopsijos procedūros metu. Vėlesniu laikotarpiu tik bus renkami Jūsų duomenys iš medicininės ligos istorijos.

**8. Kokiose šalyse bus vykdomas šis tyrimas?**

Lietuvoje.

**9. Kiek tiriamųjų dalyvaus numatyta šiame tyrime?**

Tikimasi, kad šiame biomedicininiame tyrime dalyvaus apie 150 žmonių.

**10. Ką Jums reikės daryti?**

Jums yra suplanuota kepenų parenchimos (kepenų audinio) biopsija dėl kepenų difuzinės ligos, norint nustatyti jos stadiją ir kepenų pažeidimo laipsnį. Šis invazinis tyrimas Jums paskirtas gydytojo gastroenterologo ar gydytojo infektologo. Prieš tyrimą bus atliekami du nauji neinvaziniai radiologiniai tyrimai: ultragarsinis tyrimas su kepenų standumo vertinimu (elastografija) ir kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin kepenų parenchimos ir atskirų jos dalių įvertinimu.

Ultragarsinis tyrimas ir elastografija, neinvazinis tyrimas, kurio metu bus vertinama kepenų ir kitų pilvo organų struktūra, organų kraujotaka, kepenų ir blužnies audinio standumas.

Kepenų scintigrafija su  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin yra neinvazinis tyrimas su nedideliu kiekiu radioaktyvios medžiagos, padedantis įvertinti tiek bendrą, tiek lokalią kepenų funkciją. Šio tyrimo metu gaunama nedidelė apšvita, tipiniu atveju pacientui yra injekuojama 111-300MBq  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin, gaunama efektinė dozė yra 0.017 mSv/MBq. Apie abu minėtus tyrimus išsamiai paaiškins Jus konsultuojantis tyrėjas.

Visų šių minėtų tyrimų rezultatus tyrėjų komanda lygins tarpusavyje, taip pat bus renkami kepenų liga sergantiems pacientams atliekamų laboratorinių tyrimų duomenys, demografiniai ir anamnezės duomenys susiję su kepenų patologija.

Sutikus dalyvauti šiame biomedicininiame tyrime bus naudojami Jums suplanuoti ir atlikti tyrimų duomenys. Jūs turite teisę susipažinti su Jūsų



asmens duomenimis ir reikalauti, kad neteisingi ir netikslūs duomenys būtų ištaisyti.

**11. Ar dalyvavimas biomedicininiam / klinikiniam vaistinio preparato tyrime Jums bus naudingas? / Kokios naudos galite tikėtis dalyvaudami šiame tyrime?**

Tiesioginės naudos, susijusios su dalyvavimu tyrime, nėra, tačiau Jums atlikti diagnostiniai tyrimai, kuriais tyrėjai tiksliai įvertins Jūsų kepenų būklę. Be to, dauguma žmonių įžvelgia naudą dalyvaudami tyrime, kuris gali prisidėti prie medicinos mokslo tobulėjimo ir taip pakeisti kitų pacientų priežiūros galimybes ateityje.

**12. Kokia su dalyvavimu šiame tyrime susijusi rizika ir nepatogumai?**

Jums atliekama kepenų biopsija yra planinis tyrimas, atliekamas pagal galiojančias rekomendacijas, todėl bus daromas nepriklausomai nuo to, ar Jūs dalyvausite šiame biomedicininiam tyrime. Prieš kepenų biopsijos tyrimą bus atliekami du vaizdiniai tyrimai: kepenų ultragarsinis tyrimas (su elastografija), kuris atliekamas prieš pat kepenų biopsiją ir kepenų scintigrafija su <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin, kuris daromas kelios dienos prieš atvykstant kepenų biopsijai. Dalyvaujant šiame biomedicininiam tyrime Jums reikės atvykti į gydymo įstaigą kelis kartus (įprastai du kartus), kad iki biopsijos būtų atlikti visi tyrimai. Apie minėtus tyrimus ir dalyvavimą tyrime Jums išsamiai paaiškins Jus konsultuojantis tyrėjas.

Jei dėl nenumatytų aplinkybių (force majeure ar nenugalima jėga, trečiųjų asmenų nusikalstamos veikos ir pan.), kurios tyrėjui nėra žinomos ir kurioms įtakos tyrėjas negali daryti, konfidenciali informacija taptų prieinama tretiesiems asmenims, kuriems ją suteikti nebuvo davęs sutikimo, tyrėjas iš karto Jus apie tai informuos. Tačiau, tyrėjas visais būdais stengsis užtikrinti, kad Jūsų asmens duomenys, tvarkomi šio biomedicininio tyrimo tikslu, nebūtų prieinami tretiesiems asmenims, kuriems jos suteikti nebuvo davęs sutikimo ir įgyvendins duomenų saugumo priemones, skirtas apsaugoti asmens duomenis nuo atsitiktinio ar neteisėto atskleidimo, taip pat nuo bet kokio kito neteisėto tvarkymo.

**13. Jei atsitiktų kas nors negero? (Informacija apie draudimą)**

Jūs turite teisę į žalos sveikatai ir su tuo susijusios neturtinės žalos, patirtos dalyvaujant šiame tyrime, atlyginimą. Tačiau šio biomedicininio tyrimo metu bus taikomi tik neintervenciniai tyrimo metodai (renkama informacija iš medicininių dokumentų), kurie nekelia rizikos Jūsų sveikatai, todėl biomedicininis tyrimas nėra apdraustas biomedicininio tyrimo užsakovų ir pagrindinių tyrėjų civilinės atsakomybės draudimu.

**14. Ar galėsite nutraukti dalyvavimą tyrime?**

Jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo šiam nepasibaigus, tyrėjas pateiks ir paprašys parašyti laisvos formos atsisakymo prašymą arba užpildyti atsisakymo formą.

Jeigu dėl pablogėjusios sveikatos būklės negalėsite toliau dalyvauti tyrime, į Jūsų norą atšaukti sutikimą dalyvauti tyrime bus atsižvelgta, bet teisiškai ši sprendimą priims sutuoktinis, jeigu jo nėra – vienas iš tėvų, pilnamečių vaikų arba kitas teisėtas (Jūsų) atstovas.

Jūs turite teisę nesutikti, kad biomedicininio tyrimo tikslu toliau būtų naudojama Jūsų sveikatos informacija, gauta šio biomedicininio tyrimo metu<sup>1</sup>.

### **15. Jūsų dalyvavimo tyrime nutraukimo aplinkybės ir kriterijai**

Tyrimo gydytojas ar užsakovas turi teisę bet kuriuo metu sustabdyti tyrimą ar Jūsų dalyvavimą jame.

### **16. Kokias pasirinkimo galimybes turėsite, jeigu nesutiksite dalyvauti šiame tyrime arba atšauksite sutikimą jame dalyvauti?**

Tyrimė dalyvaujate savanoriškai, todėl turite teisę atsisakyti, o pradėjęs galite bet kada iš jo pasitraukti.

Jūsų sprendimas atsisakyti dalyvauti ar nutraukti dalyvavimą tyrime nedarys jokios įtakos teikiamai įprastinei sveikatos priežiūrai.

### **17. Ar dalyvaudami šiame tyrime patirsite kokių nors išlaidų?**

Jokios išlaidos dėl dalyvavimo tyrime numatomos.

### **18. Ar Jūsų asmens duomenys bus konfidencialūs?**

Biomedicininį tyrimą atliekant gauta sveikatos informacija, leidžianti nustatyti asmens tapatybę, yra konfidenciali ir gali būti teikiama tik pacientų teisės ir asmens duomenų apsaugą reglamentuojančių įstatymų nustatyta tvarka.

Siekiant apsaugoti duomenų konfidencialumą, Jums bus suteiktas specialus kodas, kuris bus nurodomas visuose dokumentuose, išskyrus sutikimo formą (šiuose dokumentuose bus nurodyti Jūsų asmeniniai duomenys). Sąrašą, kuriame Jūsų vardas ir pavardė susiejami su kodu, saugos pagrindinis tyrėjas seife, į kurį prieigą turi tik jis ir įgaliotas tyrėjas.

Kompiuteriai, kuriuose saugomi elektroniniai tyrimo dokumentai ir duomenys, apsaugoti slaptažodžiu. Prisijungimo kodus žino tik tyrėjai, šie duomenys atnaujinami kas mėnesį.

Dokumentai saugomi rakinamoje spintoje, kurios raktą turi tik tyrėjai.

Jei sutiksite dalyvauti šiame tyrime, gydytojas tyrėjas ir tyrimo darbuotojai naudos tyrimui atlikti reikalingus Jūsų asmeninius duomenis. Duomenys bus

---

<sup>1</sup> Taikoma, kai tiriamasis Biomedicininis tyrimų etikos įstatymo 7 straipsnio 6 dalyje nustatyta tvarka buvo įtrauktas be sutikimo.

renkami remiantis Jūsų pateikta informacija, šioje bei kitose gydymo įstaigose saugomais mediciniais dokumentais, taip pat valstybės registruose ir pan. esančia informacija.

Atliekant šį tyrimą gauta sveikatos informacija nelaikoma konfidencialia ir gali būti paskelbta be Jūsų sutikimo, jeigu ją paskelbus nebus galima tiesiogiai ar netiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės.

### **19. Kas ir kokių tikslų galės susipažinti su Jūsų asmens duomenimis?**

Pasirašydami šią formą sutinkate, kad šioje formoje minimi tyrėjai, tyrimus kontroliuojančios institucijos (tokios kaip Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba, etikos komitetai) ir įgalioti tyrimo užsakovo tyrimą prižiūrintys asmenys galės susipažinti su visa šio tyrimo tikslais apie Jus surinkta informacija. Kitiems asmenims bus teikiami tik užkoduoti sveikatos duomenys, neleidžiantys tiesiogiai nustatyti Jūsų tapatybės. („Užkoduoti“ reiškia, kad dokumentuose bus nurodomas ne Jūsų vardas ir pavardė, o specialus numeris, kurį susieti su Jūsų asmeniu galės tik gydytojas tyrėjas).

Jūs turite teisę sužinoti, kokie duomenys buvo surinkti, taip pat galite reikalauti ištaisyti, sunaikinti ar sustabdyti savo asmens duomenų tvarkymo veiksmus, jei nuspręsite pasitraukti iš tyrimo anksčiau numatyto laiko.

### **20. Kiek laiko bus saugomi tyrimo metu surinkti duomenys ir kas už tai bus atsakingas?**

Visa informacija bus užrašoma specialiai klinikiniam tyrimui sudaromuose elektroniniuose ir popieriniuose dokumentuose ir tyrimo centre saugoma 5 metus pasibaigus tyrimui. Tiek laiko saugoti duomenis įpareigoja teisės aktai (užsakovo nustatyta tvarka), siekiant užtikrinti duomenų kokybę ir kontrolę. Vėliau Jūsų asmens duomenys bus sunaikinti tyrimo centro nustatyta tvarka. Už dokumentų saugojimą tyrimo centre bus atsakingas pagrindinis tyrėjas.

### **21. Kas įvertino šį biomedicininį / klinikinį vaistinio preparato tyrimą? / Į ką kreiptis, jeigu iškiltų klausimų?**

Dėl savo kaip tyrimo dalyvio teisių galite kreiptis į leidimą atlikti šį biomedicininį tyrimą išdavusį Vilniaus regioninį biomedicininių tyrimų etikos komitetą, M. K. Čiurlionio g. 21/27 (231 kab.), LT-03101, Vilnius, tel. (8-5) 2686998, el. paštas: [rbtek@mf.vu.lt](mailto:rbtek@mf.vu.lt).

Jei turėsite klausimų dėl Jūsų asmens duomenų tvarkymo, galite kreiptis į Valstybinę duomenų apsaugos inspekciją, A. Juozapavičiaus g. 6, LT-09310 Vilnius, tel. (8-5) 2127535, el. paštas: [ada@ada.lt](mailto:ada@ada.lt).

### **22. Kita svarbi informacija, kuri gali turėti įtakos Jūsų apsisprendimui sutikti ar atsisakyti dalyvauti biomedicininiame / klinikiniame vaistinio preparato tyrime.**

Jums jokių papildomų tyrimų nebus atliekama, jokie mėginiai nebus imami, tik bus peržiūrimi medicininiai dokumentai.

## **SUTIKIMAS DALYVAUTI BIOMEDICININIAME / KLINIKINIAME VAISTINIO PREPARATO TYRIME**

Aš perskaičiau šią Informuoto asmens sutikimo formą ir supratau man pateiktą informaciją.

Man buvo suteikta galimybė užduoti klausimus ir gavau mane tenkinančius atsakymus.

Supratau, kad galiu bet kada pasitraukti iš tyrimo, nenurodydama(s) priežasčių<sup>2</sup>.

Supratau, kad asmuo, dėl kurio dalyvavimo biomediciniame tyrime aš duodu sutikimą, gali bet kada pasitraukti iš tyrimo, nenurodydamas priežasčių.<sup>3</sup>

Supratau, kad norėdama(s) atšaukti sutikimą dalyvauti biomediciniame tyrime, raštu turiu apie tai informuoti tyrėją/kitą jo įgaliotą biomedicininį tyrimą atliekantį asmenį.

Patvirtinu, kad turėjau užtektinai laiko apsvarstyti man suteiktą informaciją apie biomedicininį tyrimą.

Supratau, kad dalyvavimas šiame tyrime yra savanoriškas.

Patvirtinu, kad sutikimą dalyvauti šiame biomediciniame tyrime duodu laisva valia.

Leidžiu naudoti asmens duomenis ta apimtimi ir būdu, kaip nurodyta Informuoto asmens sutikimo formoje.

Patvirtinu, kad gavau Informuoto asmens sutikimo formos egzempliorių, pasirašytą tyrėjo/ kito jo įgalioto biomedicininį tyrimą atliekančio asmens.

Asmuo (ar kitas sutikimą turintis teisę duoti asmuo)

—:—

vardas	pavardė	atstovavimo pagrindas	parašas	pasirašymo data	pasirašymo laikas
--------	---------	-----------------------	---------	-----------------	-------------------

Patvirtinu, kad suteikiau informaciją apie biomedicininį tyrimą aukščiau nurodytam asmeniui.

Patvirtinu, kad asmeniui (ar kitam sutikimą duoti turinčiam teisę asmeniui) buvo skirta pakankamai laiko apsispręsti dalyvauti biomediciniame tyrime,

<sup>2</sup> Jei sutikimą dalyvauti tyrime duoda pats asmuo

<sup>3</sup> Jei sutikimą dalyvauti tyrime duoda kitas asmuo

atsižvelgiant į biomedicininio tyrimo pobūdį, taip pat įvertinus kitas aplinkybes, galinčias daryti įtaką priimamam sprendimui.

Aš skatinau asmenį (ar kitą sutikimą turintį teisę duoti asmenį) užduoti klausimus ir į juos atsakiau.

Tyrėjas ar kitas jo įgaliotą biomedicininį tyrimą atliekantis asmuo

—:—

vardas	pavardė	pareigos tyrime	parašas	pasirašymo data	pasirašymo laikas
--------	---------	--------------------	---------	--------------------	----------------------

# UŽRAŠAMS

Vilniaus universiteto leidykla  
Saulėtekio al. 9, III rūmai, LT-10222 Vilnius  
El. p. [info@leidykla.vu.lt](mailto:info@leidykla.vu.lt), [www.leidykla.vu.lt](http://www.leidykla.vu.lt)  
[bookshop.vu.lt](http://bookshop.vu.lt), [journals.vu.lt](http://journals.vu.lt)  
Tiražas 20 egz.