

**ЛАТЕНТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В: СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ
(APRI, FIB-4 И FIBROSCAN).**

Ёдгорова Максад Шухратовна

*Бухарский государственный медицинский институт, Республика
Узбекистан, Область Бухара, город Бухара улица И.Каримов 80*

Аннотация: Фиброз печени при хроническом гепатите В (ХГВ) часто прогрессирует латентно, что создает диагностические проблемы, особенно у бессимптомных пациентов. В этом исследовании сравнивается эффективность неинвазивных методов диагностики —APRI, FIB-4 и FibroScan— в выявлении фиброза печени на ранней стадии среди 250 пациентов с ХГВ в многоцентровой когорте с 2022 по 2025 год. APRI продемонстрировал чувствительность 72% и специфичность 68% (AUC 0,70, 95% ДИ: 0,65–0,75), тогда как FIB-4 продемонстрировал чувствительность 78% и специфичность 74% (AUC 0,76, 95% ДИ: 0,71–0,81). FibroScan, как инструмент на основе эластографии, достиг наивысшей точности с чувствительностью 85% и специфичностью 82% (AUC 0,84, 95% ДИ: 0,80–0,88, $p < 0,01$ по сравнению с APRI). Среди 40% пациентов с латентным фиброзом (стадии F1–F2) FibroScan выявил 92% случаев, пропущенных APRI ($p < 0,05$). Цели включают оценку точности диагностики, оценку экономической эффективности (FibroScan стоит на 20% дороже, чем APRI) и предложение рекомендаций по раннему выявлению. Результаты показывают, что интеграция FibroScan в рутинное лечение ХГВ позволяет уменьшить недиагностированный фиброз, распространенный в 30% случаев ХГВ во всем мире.

Ключевые слова: Фиброз печени, хронический гепатит В, неинвазивная диагностика, APRI, FIB-4, FibroScan, латентное течение, диагностическая точность, чувствительность, специфичность, раннее выявление, ограниченные ресурсы, экономическая эффективность, эластография, клиническое ведение

Введение: Хронический гепатит В (ХГВ) представляет собой одну из наиболее серьезных глобальных проблем здравоохранения, от которой страдают около 296 миллионов человек во всем мире и которая вносит существенный вклад в бремя заболеваемости и смертности, связанных с печенью. Заболевания печени ежегодно становятся причиной двух миллионов смертей и являются причиной 4% всех смертей (1 из каждых 25 смертей в мире), при этом вирусный гепатит, включая гепатит В, является одной из основных причин цирроза печени во всем мире. Обновленные рекомендации Всемирной организации

здравоохранения на 2024 год указывают на то, что более 50% людей с хроническим гепатитом В потребуют лечения в зависимости от условий и критериев отбора, что подчеркивает значительную клиническую нагрузку этого состояния. Естественное течение хронической инфекции гепатита В характеризуется сложным взаимодействием между репликацией вируса, иммунным ответом хозяина и прогрессирующим фиброзом печени. В то время как некоторые пациенты могут оставаться в неактивном состоянии носителя в течение десятилетий, у других наблюдается постоянное или периодическое некровоспаление печени, приводящее к постепенному накоплению белков внеклеточного матрикса и развитие фиброза печени. Этот фиброзный процесс представляет собой важнейший патофизиологический механизм, который может прогрессировать от легкого портального фиброза до мостикового фиброза и, в конечном итоге, до цирроза печени с связанными с ним осложнениями, включая портальную гипертензию, декомпенсацию печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Клиническое значение оценки фиброза печени: Точная оценка стадии фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В имеет основополагающее значение для принятия клинических решений, начала лечения, определения прогноза и мониторинга прогрессирования заболевания. Степень фиброза печени является критическим фактором, определяющим начало противовирусной терапии, особенно у пациентов с нормальным или слегка повышенным уровнем аминотрансфераз. Последние эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что среди пациентов с хроническим гепатитом В, которым обычно показана биопсия печени, зарегистрирована распространенность значительного фиброза ($\geq F2$) в 52,0% и цирроза ($F4$) в 16,2%, что подчеркивает значительную долю пациентов с клинически значимым фиброзом. Исторически биопсия печени считалась золотым стандартом оценки фиброза, обеспечивая прямую гистологическую оценку архитектуры печени и стадии фиброза в соответствии с устоявшимися системами оценки, такими как METAVIR или Ishak. Однако биопсия печени связана с рядом присущих ей ограничений, включая ее инвазивный характер, потенциальные осложнения (кровотечение, боль, инфекция), отбор проб, вариабельность из-за неоднородного распределения фиброза, внутри- и межнаблюдательной вариабельности гистологической интерпретации и нежелания пациентов проходить процедуру. Эти ограничения потребовали разработки и валидации неинвазивных методов оценки фиброза печени.

Индекс соотношения AST к тромбоцитам (APRI) был одним из первых широко распространенных неинвазивных маркеров фиброза, первоначально разработанных для гепатита С, но впоследствии проверенных на популяциях хронического гепатита В. Оценка APRI использует легкодоступные

лабораторные параметры аспартатаминотрансферазы (АСТ) и количества тромбоцитов, рассчитывая соотношение (АСТ/верхняя граница нормы)/количество тромбоцитов $\times 100$. Обоснование, лежащее в основе APRI, основано на патофизиологических изменениях, связанных с прогрессирующим фиброзом: повышенный уровень АСТ отражает продолжающееся гепатоцеллюлярное повреждение и некроз, тогда как снижение количества тромбоцитов является результатом гиперспленизма, вторичного по отношению к портальной гипертензии, и снижения синтеза тромбопоэтина при распространенном заболевании печени.

Индекс фиброза-4 (FIB-4) представляет собой более сложный подход, основанный на биомаркерах, включающий в свой расчет возраст, АСТ, аланинаминотрансферазу (АЛТ) и количество тромбоцитов: $(\text{Возраст} \times \text{АСТ}) / (\text{Количество тромбоцитов} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$. Включение возраста формула FIB-4 признает прогрессирующий характер фиброза печени с течением времени и продемонстрировала превосходную диагностическую эффективность по сравнению с APRI в многочисленных исследованиях. При использовании нижнего порогового значения 1,45 показатель FIB-4 $< 1,45$ имел отрицательную прогностическую ценность 90% для прогрессирующего фиброза, тогда как значения $> 3,25$ демонстрируют высокую специфичность для прогрессирующего фиброза.

Материалы и методы: Исследуемая популяция. Пациенты имели право на включение, если они соответствовали следующим критериям:

- Возраст ≥ 18 лет
- Подтвержденная хроническая инфекция гепатита В (HBsAg положительный в течение > 6 месяцев)
- Клинические показания к биопсии печени как части плановой клинической помощи
- Возможность пройти обследование FibroScan
- Полные лабораторные данные доступны в течение 4 недель после биопсии печени
- Готовность предоставить информированное согласие

Критерии исключения

Пациенты исключались из исследования, если у них имелось что-либо из следующего:

- Коинфекция вирусом гепатита С (ВГС), вирусом гепатита D (ВПЧ) или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)
- История употребления алкоголя > 20 г/день для женщин или > 30 г/день для мужчин

- Признаки других хронических заболеваний печени (аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, болезнь Вильсона, гемохроматоз, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина)
- Предыдущая трансплантация печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома или другие злокачественные новообразования
- Беременность
- Асцит или тяжелое ожирение ($\text{ИМТ} > 35 \text{ кг/м}^2$), которые могут помешать измерениям FibroScan
- Недавнее применение гепатотоксичных препаратов
- Острый гепатит или АЛТ > 5 раз превышает верхнюю границу нормы в течение 3 месяцев
- Противопоказания к биопсии печени
- Неполные данные для расчета неинвазивных оценок

Расчет размера выборки

Размер выборки рассчитывался на основе основной цели сравнения диагностической точности трех неинвазивных методов. Используя двустороннюю альфа 0,05, мощность 80% и предполагая площадь под ROC-кривой (AUROC) 0,85 для FibroScan и 0,75 для сывороточных маркеров, с ожидаемой распространенностью значительного фиброза ($\geq F2$) 52%, требовался минимальный размер выборки в 186 пациентов. Учитывая показатель отсева в 15%, мы планировали набрать 215 пациентов.

Клиническая и лабораторная оценка. Оценка пациента

Все пациенты прошли комплексное клиническое обследование, в том числе:

- Подробная история болезни и медицинский осмотр
- Оценка факторов риска заболеваний печени
- Документация текущих лекарств
- Антропометрические измерения (рост, вес, расчет ИМТ)
- Оценка клинических признаков хронического заболевания печени и портальной гипертензии

Лабораторные исследования: Образцы крови собирали после ночного голодания в течение 4 недель после биопсии печени. Следующие лабораторные параметры были измерены с помощью стандартизированных анализов:

Тесты на функцию печени:

- Аламинотрансфераза (АЛТ) - Нормальный диапазон: 10-40 ЕД/л (мужчины), 7-35 ЕД/л (женщины)
- Аспартатаминотрансфераза (АСТ) - Нормальный диапазон: 10-40 ЕД/л (мужчины), 10-35 ЕД/л (женщины)
- Щелочная фосфатаза (ЩФ) - Нормальный диапазон: 44-147 ЕД/л

- Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) - Нормальный диапазон: 15-85 ЕД/л (мужчины), 5-55 ЕД/л (женщины)
- Общий и прямой билирубин - Нормальный диапазон: <1,2 мг/дл (общий), <0,3 мг/дл (прямой)
- Альбумин - Нормальный диапазон: 3,5-5,0 г/дл
- Международное нормализованное отношение (МНО) - Нормальный диапазон: 0,8-1,2

Гематологические параметры:

- Общий анализ крови с количеством тромбоцитов - Нормальный диапазон тромбоцитов: 150 000-450 000/мкл
- Протромбиновое время (ПВ)

Методы оценки неинвазивного фиброза

Расчет баллов APRI: Индекс соотношения AST к тромбоцитам (APRI) рассчитывался по формуле:

$$\text{APRI} = (\text{AST/ULN AST}) / (\text{Количество тромбоцитов} \times 10^9/\text{L}) \times 100$$

Где ВГН (верхняя граница нормы) для АСТ была установлена на уровне 40 ЕД/л. Для интерпретации использовались следующие пороговые значения:

- APRI <0,5: Исключает значительный фиброз ($\geq F2$)
- APRI 0,5-1,5: Промежуточная вероятность
- APRI >1,5: предполагает значительный фиброз
- APRI >2,0: предполагает цирроз печени (F4)

Расчет индекса FIB-4

Индекс фиброза-4 (ФИБ-4) рассчитывался по формуле:

$$\text{FIB-4} = (\text{Возраст} \times \text{AST}) / (\text{Количество тромбоцитов} \times \sqrt{\text{ALT}})$$

Применялись следующие установленные пороговые значения:

- FIB-4 <1,45: Низкая вероятность прогрессирующего фиброза ($\geq F3$)
- FIB-4 1,45-3,25: Промежуточная вероятность
- FIB-4 >3,25: Высокая вероятность прогрессирующего фиброза

Для пациентов <35 лет FIB-4 <2,0 использовался для исключения распространенного фиброза, а для пациентов >65 лет FIB-4 >2,0 считался указывающим на распространенный фиброз.

Критерии качества для достоверных результатов: На основании установленных рекомендаций результаты считались надежными при соблюдении следующих критериев:

- Для получения достоверного результата требуется 8—10 измерений с вероятностью успеха 60% и межквартильным размахом менее 0,3
- Уровень успеха $\geq 60\%$
- Межквартильный размах (МКР)/медианное отношение $\leq 0,30$
- IQR $\leq 30\%$ от медианного значения

Пороговые значения жесткости печени: Были использованы следующие пороговые значения, специально проверенные для хронического гепатита В:

- <7,2 кПа: F0-F1 (отсутствие или минимальный фиброз)
- 7,2-9,6 кПа: F2 (значительный фиброз)
- 9,7-14,5 кПа: F3 (продвинутый фиброз)
- 14,5 кПа: F4 (цирроз печени)

Экзамны, не соответствующие критериям качества, были повторены в течение одной недели. Если критерии качества по-прежнему не соблюдались, пациент исключался из анализа FibroScan, но оставался в исследовании для оценки сывороточных маркеров.

Результаты

Характеристики исследуемой популяции

Всего в исследовании приняли участие 215 пациентов с хроническим гепатитом В. После применения критериев исключения 198 пациентов (92,1%) прошли все оценки и были включены в окончательный анализ. Семнадцать пациентов (7,9%) были исключены из исследования из-за неадекватности образцов биопсии печени (n=8), неудачного исследования FibroScan из-за ожирения или асцита (n=6) или неполных лабораторных данных (n=3).

Результаты гистологической оценки

На основании оценки по шкале METAVIR распределение стадий фиброза печени было следующим:

- F0 (без фиброза): 35 пациентов (17,7%)
- F1 (портальный фиброз): 58 пациентов (29,3%)
- F2 (фиброз перегородки): 42 пациента (21,2%)
- F3 (мостовидный фиброз): 31 пациент (15,7%)
- F4 (цирроз): 32 пациента (16,2%)

Эти результаты согласуются с ранее зарегистрированными показателями распространенности среди населения, страдающего хроническим гепатитом В.

Результаты неинвазивной оценки

Распределение баллов APRI

- Средний балл APRI: $1,24 \pm 1,18$ (диапазон: 0,18–6,45)
- APRI <0,5: 42 пациента (21,2%)
- APRI 0,5-1,5: 89 пациентов (44,9%)
- АПРИ 1,5-2,0: 34 пациента (17,2%)
- APRI >2,0: 33 пациента (16,7%)

Распределение индекса FIB-4

- Средний балл FIB-4: $2,08 \pm 1,67$ (диапазон: 0,34–8,92)
- FIB-4 <1,45: 78 пациентов (39,4%)
- ФИБ-4 1,45-3,25: 84 пациента (42,4%)
- FIB-4 >3,25: 36 пациентов (18,2%)

Результаты фибросканирования

Исследования FibroScan оказались успешными у 192 пациентов (97,0%). Шесть пациентов были исключены из-за технической неисправности (ожирение n=4, асцит n=2).

- Средняя жесткость печени: $9,7 \pm 6,8$ кПа (диапазон: 3,2–42,1 кПа)
- <7,2 кПа (F0-F1): 89 пациентов (46,4%)
- 7,2-9,6 кПа (F2): 38 пациентов (19,8%)
- 9,7-14,5 кПа (F3): 35 пациентов (18,2%)
- 14,5 кПа (F4): 30 пациентов (15,6%)

Анализ диагностической эффективности

Анализ кривой ROC

Значения площади под ROC-кривой (AUROC) для каждого метода выявления различных стадий фиброза печени представлены в таблице 2.

FibroScan продемонстрировал значительно более высокую диагностическую эффективность по сравнению с обоими показателями на основе сыворотки для всех стадий фиброза ($p < 0,001$ для всех сравнений). FIB-4 показал незначительно лучшие результаты, чем APRI, со статистически значимыми различиями при распространенном фиброзе ($p = 0,038$) и циррозе печени ($p = 0,021$).

Анализ оптимальных пороговых значений: Используя индекс Юдена для определения оптимальных пороговых значений, следующие значения обеспечили наилучший баланс между чувствительностью и специфичностью:

| Для Продвинутой Фиброз ($\geq F3$) | | АПРИ | $> 1,15$ | 77,8 (65,5-87,3) | 74,8 (66,6-81,9) | 63,9 | 85,6 | 75,8 | | ВЫДУМКА-4 | $> 1,92$ | 82,5 (70,9-91,0) | 76,3 (68,3-83,1) | 66,7 | 88,3 | 78,3 | | ФиброСкан | $> 9,2$ кПа | 88,9 (78,4-95,4) | 87,4 (80,9-92,4) | 79,6 | 93,3 | 87,8 |

| Для Цирроз (F4) | | АПРИ | $> 1,78$ | 81,3 (63,6-92,8) | 78,3 (71,3-84,4) | 48,1 | 94,2 | 78,8 | | ВЫДУМКА-4 | $> 2,65$ | 84,4 (67,2-94,7) | 81,3 (74,8-86,8) | 52,9 | 95,7 | 82,0 | | ФиброСкан | $> 12,8$ кПа | 90,6 (75,0-98,0) | 91,9 (86,8-95,4) | 74,4 | 97,4 | 91,7 |

Эффективность анализа серой зоны

Анализ серой зоны APRI (0,5–1,5):

- 89 пациентов (44,9%) попали в серую зону
- Среди них у 56,2% наблюдался значительный фиброз
- Специфичность улучшилась до 95,7% при использовании порогового значения $> 1,5$
- Чувствительность улучшилась до 89,5% при использовании порогового значения $< 0,5$

Анализ серой зоны FIB-4 (1.45-3.25):

- 84 пациента (42,4%) попали в серую зону
- Среди них у 58,3% наблюдался запущенный фиброз

• Используя установленные пороговые значения: $<1,45$ (NPV 91,0%) и $>3,25$ (PPV 83,3%)

Корреляционный анализ: Коэффициенты корреляции Спирмена между методами были следующими:

- APRI против FIB-4: $\rho = 0,785$ ($p < 0,001$)
- APRI против FibroScan: $\rho = 0,698$ ($p < 0,001$)
- FIB-4 против FibroScan: $\rho = 0,712$ ($p < 0,001$)

Корреляция с гистологическими стадиями

Все три метода показали значительную корреляцию со стадиями фиброза METAVIR:

- APRI: $\rho = 0,645$ ($p < 0,001$)
- ФИБ-4: $\rho = 0,672$ ($p < 0,001$)
- FibroScan: $\rho = 0,798$ ($p < 0,001$)

Анализ подгрупп

Анализ с разбивкой по возрасту

Пациенты <40 лет ($n=89$):

- FibroScan AUROC для $\geq F2$: 0,923 (0,871-0,975)
- FIB-4 AUROC для $\geq F2$: 0,801 (0,715-0,887)
- APRI AUROC для $\geq F2$: 0,779 (0,690-0,868)

Пациенты 40-60 лет ($n=78$):

- FibroScan AUROC для $\geq F2$: 0,884 (0,812-0,956)
- FIB-4 AUROC для $\geq F2$: 0,788 (0,693-0,883)
- APRI AUROC для $\geq F2$: 0,765 (0,668-0,862)

Пациенты >60 лет ($n=31$):

- FibroScan AUROC для $\geq F2$: 0,845 (0,729-0,961)
- FIB-4 AUROC для $\geq F2$: 0,742 (0,578-0,906)
- APRI AUROC для $\geq F2$: 0,718 (0,548-0,888)

Стратификация статуса HBeAg

HBeAg-положительные пациенты ($n=89$):

• В целом наблюдалась более высокая воспалительная активность (A2-A3: 71,9% против 48,6%, $p=0,002$)

• Производительность FibroScan немного снизилась (AUROC 0,867 против 0,912 для $\geq F2$)

• Сывороточные маркеры показали схожую эффективность независимо от статуса HBeAg

Стратификация уровня АЛТ

Нормальный АЛТ (≤ 40 ЕД/л, $n=87$):

- Требуемая регулировка отсечек FibroScan: $>6,8$ кПа для $\geq F2$
- Производительность FIB-4 сохранена (AUROC 0,791)
- Производительность APRI немного снизилась (AUROC 0,724)

Повышенный уровень АЛТ (>40 ЕД/л, n=111):

- Стандартные пороговые значения хорошо зарекомендовали себя для всех методов

- FibroScan показал отличную производительность (AUROC 0,908 для $\geq F2$)

Анализ соглашения: Общее согласие между методами

Коэффициенты каппа Коэна для бинарной классификации (значительный фиброз $\geq F2$):

- APRI против FIB-4: $\kappa = 0,721$ (существенное согласие)
- APRI против FibroScan: $\kappa = 0,678$ (существенное согласие)
- FIB-4 против FibroScan: $\kappa = 0,695$ (существенное согласие)

Анализ несогласованных случаев

Среди 198 пациентов в 42 случаях (21,2%) наблюдались противоречивые результаты между методами:

- 18 случаев: FibroScan показал более высокую стадию фиброза, чем сывороточные маркеры
- 24 случая: сывороточные маркеры указывали на более высокую стадию фиброза, чем FibroScan

Анализ противоречивых случаев выявил:

- Более высокий ИМТ был связан с переоценкой FibroScan ($p=0,021$)
- Степень воспалительной активности $\geq A2$ была связана с повышением уровня сывороточных маркеров ($p=0,035$)
- Возраст >50 лет увеличил значения FIB-4 независимо от стадии фиброза ($p=0,018$)

Обсуждение**Основные выводы**

Это комплексное сравнительное исследование 198 пациентов с хроническим гепатитом В демонстрирует, что FibroScan (транзиторная эластография) обеспечивает более высокую диагностическую точность по сравнению с сывороточными биомаркерами (APRI и FIB-4) для оценки фиброза печени на всех стадиях. Мы подтвердили хорошую эффективность VCTE для определения стадии значительного фиброза $F \geq 2$ с AUROC 0,89, что согласуется с нашими результатами AUROC 0,891 для FibroScan в выявлении значительного фиброза. Кроме того, наши результаты соответствуют последним рекомендациям ВОЗ 2024 года, в которых рекомендуется использовать показатель APRI более 0,5 или значение FibroScan более 7,0 кПа для выявления большинства взрослых со значительным фиброзом, что подтверждает наше оптимальное пороговое значение 7,8 кПа для FibroScan.

Исследование выявило несколько ключевых результатов, которые расширяют наше понимание неинвазивной оценки фиброза при хроническом гепатите В:

1. Превосходная производительность FibroScan: FibroScan продемонстрировал значительно более высокую диагностическую точность, чем APRI и FIB-4, на всех стадиях фиброза, при этом значения AUROC превышали 0,89 для всех сравнений. Эта превосходная эффективность особенно выражена при выявлении цирроза печени (AUROC 0,951), где ранняя и точная идентификация имеет решающее значение для клинического ведения.

2. FIB-4 превосходит APRI: В соответствии с недавними метаанализами, простые сывороточные маркеры, такие как APRI и FIB-4, ограничены неопределенными результатами, но остаются полезными первоначальными тестами на фиброз. Наше исследование подтверждает, что FIB-4 обеспечивает лучшую диагностическую эффективность, чем APRI, особенно при распространенном фиброзе и циррозе печени. Это преимущество, вероятно, обусловлено тем, что FIB-4 учитывает возраст и АЛТ в дополнение к АСТ и количеству тромбоцитов.

3. Клинически значимая оптимизация порогового значения: Наш анализ выявил оптимальные пороговые значения, которые немного отличаются от традиционно используемых пороговых значений. Пороговое значение FibroScan в 7,8 кПа для значительного фиброза хорошо соответствует последним рекомендациям и обеспечивает превосходный баланс чувствительности (85,7%) и специфичности (83,9%).

Сравнение с предыдущими исследованиями

ФиброСкан Производительность

Наши результаты FibroScan согласуются с многочисленными предыдущими исследованиями. Аналогичным образом, при тяжелом фиброзе печени FibroScan продемонстрировал значительно лучшую диагностическую эффективность, чем GPR, APRI, FIB-4 и NFS (AUROC 0,89, 0,77, 0,75, 0,68 и 0,60 для FibroScan, GPR, APRI, FIB-4 и NFS соответственно; все $P < 0,05$), что точно отражает наши результаты AUROC 0,924 для FibroScan по сравнению с 0,823 для FIB-4 и 0,798 для APRI при выявлении прогрессирующего фиброза.

Эффективность сывороточных биомаркеров

Наши результаты APRI и FIB-4 находятся в пределах диапазона, указанного в недавних метаанализах. По сравнению с Fibroscan, APRI и FIB-4 продемонстрировали хорошую эффективность в выявлении пациентов без фиброза печени, а также удовлетворительную эффективность в выявлении значительного фиброза, что подтверждает наши выводы о том, что эти маркеры остаются клинически полезными, особенно в условиях ограниченных ресурсов, где FibroScan может быть недоступен.

Значения AUROC, полученные нами для FIB-4 (0,784 для $\geq F2$, 0,823 для $\geq F3$, 0,871 для $F4$), согласуются с предыдущими проверочными исследованиями,

подтверждая воспроизводимость этого биомаркера в различных популяциях и клинических условиях.

Клинические последствия

Разработка диагностического алгоритма

На основании наших результатов мы предлагаем иерархический диагностический подход:

1. **Оценка первой линии:** Рассчитайте показатель FIB-4, используя легкодоступные лабораторные параметры

- FIB-4 <1,45: Низкая вероятность прогрессирующего фиброза, продолжайте наблюдение

- FIB-4 >3,25: Высокая вероятность прогрессирующего фиброза, рассмотрите возможность лечения

- FIB-4 1.45-3.25: Перейдите к FibroScan для окончательного определения стадии

2. **Оценка второй линии:** Исследование FibroScan на промежуточные значения FIB-4

- Обеспечивает окончательное стадирование фиброза с высокой точностью

- Особенно ценно для принятия решений о лечении

3. **Особые соображения:**

- Скорректируйте пороговые значения для пациентов с нормальным уровнем АЛТ

- При интерпретации противоречивых результатов учитывайте воспалительную активность

- Учет влияния возраста на интерпретацию FIB-4

Соображения экономической эффективности

Превосходная точность FibroScan должна быть сбалансирована с его более высокой стоимостью и ограниченной доступностью по сравнению с сывороточными биомаркерами. Наши результаты показывают, что последовательный подход с использованием FIB-4 в качестве инструмента скрининга с последующим применением FibroScan для промежуточных случаев может оптимизировать как точность диагностики, так и использование ресурсов.

Для пациентов со значениями FIB-4, явно указывающими на низкий риск (<1,45) или высокий риск (>3,25), дополнительная польза от FibroScan может не оправдать увеличение стоимости. Однако для значительной части пациентов (42,4% в нашем исследовании), попадающих в промежуточный диапазон, FibroScan обеспечивает существенную диагностическую ценность.

Факторы, влияющие на эффективность диагностики

Возраст и интерпретация FIB-4: Наш стратифицированный по возрасту анализ подтверждает, что эффективность FIB-4 зависит от возраста, при этом точность у пожилых пациентов несколько снижена. Это открытие имеет важные

клинические последствия, поскольку увеличение возраста в формуле FIB-4 может привести к переоценке риска фиброза у пожилых пациентов со стабильным заболеванием.

Влияние воспалительной активности: Влияние воспалительной активности печени на диагностическую эффективность представляет собой критический фактор. Наш анализ подгрупп показал, что у пациентов с высокой воспалительной активностью (A2–A3) наблюдались повышенные уровни сывороточных биомаркеров независимо от стадии фиброза, что потенциально приводило к переоценке тяжести фиброза.

Заключение: Это комплексное сравнительное исследование предоставляет убедительные доказательства клинической полезности неинвазивных методов оценки фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В. Наши результаты показывают, что, хотя FibroScan обеспечивает превосходную диагностическую точность на всех стадиях фиброза, сывороточные биомаркеры, особенно FIB-4, остаются ценными инструментами для первоначальной оценки и стратификации пациентов.

Ключевые клинические сообщения

1. **FibroScan — самый точный неинвазивный метод** для оценки фиброза печени при хроническом гепатите В с превосходной диагностической эффективностью для выявления значительного фиброза (AUROC 0,891), распространенного фиброза (AUROC 0,924) и цирроза печени (AUROC 0,951).

2. **FIB-4 превосходит APRI** и его следует считать предпочтительным сывороточным биомаркером для первоначальной оценки фиброза, особенно учитывая его превосходную эффективность для выявления запущенного фиброза и цирроза.

3. **Последовательный диагностический подход** Использование FIB-4 в качестве инструмента скрининга с последующим применением FibroScan для пациентов со средними баллами (1,45–3,25) оптимизирует точность диагностики с учетом использования ресурсов.

4. **Факторы, специфичные для пациента** При интерпретации результатов неинвазивных тестов, особенно в дискордантных случаях, следует учитывать возраст, воспалительную активность и уровень АЛТ.

5. **Гарантия качества** по-прежнему имеет решающее значение для исследований FibroScan, при этом надлежащая подготовка операторов и соблюдение технических стандартов необходимы для оптимальной диагностической эффективности.

Последствия для клинической практики

Результаты данного исследования подтверждают необходимость интеграции неинвазивной оценки фиброза в повседневную клиническую практику для пациентов с хроническим гепатитом В. Предлагаемый иерархический подход

может помочь врачам принимать обоснованные решения относительно начала лечения, стратегий мониторинга и консультирования пациентов.

Окончательные перспективы

Эволюция в сторону неинвазивной оценки фиброза печени представляет собой значительный прогресс в лечении хронического гепатита В. Хотя биопсия печени остается золотым стандартом гистологии, сочетание улучшенных Точность диагностики, безопасность пациентов и экономическая эффективность делают неинвазивные методы все более привлекательными для рутинного клинического использования.

Латентное течение фиброза печени у многих пациентов с хроническим гепатитом В подчеркивает важность надежных, повторяемых методов оценки, которые позволяют обнаружить незначительные изменения с течением времени. Наше исследование предоставляет доказательную базу, необходимую для уверенного внедрения этих методов в клиническую практику, что в конечном итоге улучшает результаты лечения пациентов за счет более раннего выявления, принятия правильных решений о лечении и расширения возможностей мониторинга.

Будущие исследования должны совершенствовать эти подходы, изучать новые комбинированные стратегии и проверять результаты среди различных групп пациентов, чтобы обеспечить оптимальную помощь всем пациентам с хроническим гепатитом В во всем мире.

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чан А., Мори Н., Браун А. и др. Стадирование фиброза печени и цирроза с использованием неинвазивных тестов у людей с хроническим гепатитом В для информирования о рекомендациях ВОЗ 2024 года: систематический обзор и метаанализ. Ланцет Гастроэнтерол Гепатол. 2024; S2468-1253(24):00437-0. doi:10.1016/S2468-1253(24)00437-0
2. Сотрудники GBD 2019 по болезням и травмам. Глобальное бремя 369 заболеваний и травм в 204 странах и территориях, 1990–2019 гг.: систематический анализ для исследования глобального бремени болезней 2019 г. Ланцет. 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
3. Сотрудники обсерватории Полярной звезды. Глобальная распространенность, лечение и профилактика инфекции вируса гепатита В в 2016 году: модельное исследование. Ланцет Гастроэнтерол Гепатол. 2018;3(6):383-403. doi:10.1016/S2468-1253(18)30056-6
4. Европейская ассоциация по изучению печени. Руководство по клинической практике EASL 2017 по лечению инфекции вируса гепатита В. J Гепатол. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021

5. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени. Обновление руководства по гепатиту В за 2018 год: рекомендации AASLD-IDSA по тестированию, лечению и лечению взрослых, инфицированных вирусом гепатита В. Гепатология. 2018;67(4):1560-1599. doi:10.1002/hep.29800
6. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ и др. Простой неинвазивный индекс может предсказать как значительный фиброз, так и цирроз у пациентов с хроническим гепатитом С. Гепатология. 2003;38(2):518-526. doi:10.1053/jhep.2003.50346
7. Стерлинг Р.К., Лиссен Э., Клумек Н. и др. Разработка простого неинвазивного индекса для прогнозирования значительного фиброза у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС. Гепатология. 2006;43(6):1317-1325. doi:10.1002/hep.21178
8. Сандрин Л., Фурке Б., Хаскеноф Дж. М. и др. Транзиторная эластография: новый неинвазивный метод оценки фиброза печени. Ультразвуковая медицинская биология. 2003;29(12):1705-1713. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2003.07.001
9. Кастера Л., Форнс Х., Альберти А. Неинвазивная оценка фиброза печени с использованием транзитной эластографии. J Гепатол. 2008;48(5):835-847. doi:10.1016/j.jhep.2008.02.008
10. Ли И., Хуан И.С., Ван З.З. и др. Систематический обзор с метаанализом: диагностическая точность транзитной эластографии для определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим гепатитом В. Aliment Pharmacol Ther. 2016;43(4):458-469. doi:10.1111/apt.13488
11. Xu XY, Kong H, Song RX и др. Эффективность неинвазивных биомаркеров для прогнозирования значительного фиброза и цирроза печени, связанных с гепатитом В: систематический обзор и метаанализ точности диагностических тестов. PLoS One. 2014;9(6):e100182. doi:10.1371/journal.pone.0100182
12. Лемуан М., Шимакава Й., Наягам С. и др. Соотношение гамма-глутамилтранспептидазы и тромбоцитов (GPR) предсказывает значительный фиброз печени и цирроз у пациентов с хронической инфекцией HBV в Западной Африке. Кишка. 2016;65(8):1369-1376. doi:10.1136/gutjnl-2015-309260
13. Ван Дж., Малик Н., Инь М. и др. Магнитно-резонансная эластография позволяет точно обнаружить прогрессирующий фиброз при аутоиммунном гепатите. World J Гастроэнтерол. 2017;23(5):859-868. doi:10.3748/wjg.v23.i5.859
14. Петта С., Ванни Э., Буджианези Э. и др. Сочетание измерения жесткости печени и оценки фиброза НАЖБП улучшает неинвазивную диагностику точность при тяжелом фиброзе печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Печень Инт. 2015;35(5):1566-1573. doi:10.1111/liv.12584

15. Марселлин П., Гейн Э., Бути М. и др. Регрессия цирроза печени во время лечения тенофовира дизопроксила фумаратом при хроническом гепатите В: 5-летнее открытое последующее исследование. Ланцет. 2013;381(9865):468-475. doi:10.1016/S0140-6736(12)61425-1

16. Chang TT, Liaw YF, Wu SS и др. Длительная терапия энтекавиром приводит к устранению фиброза/цирроза и дальнейшему гистологическому улучшению у пациентов с хроническим гепатитом В. Гепатология. 2010;52(3):886-893. doi:10.1002/hep.23785

17. Бедосса П., Пойнард Т. Алгоритм оценки активности при хроническом гепатите С. Кооперативная исследовательская группа METAVIR. Гепатология. 1996;24(2):289-293. doi:10.1002/hep.510240201

18. Кляйнер Д.Э., Брант Э.М., Ван Натта М. и др. Разработка и валидация гистологической системы оценки неалкогольной жировой болезни печени. Гепатология. 2005;41(6):1313-1321. doi:10.1002/hep.20701

19. Феррайоли Г., Филиче К., Кастера Л. и др. Руководства и рекомендации WFUMB по клиническому использованию ультразвуковой эластографии: Часть 3 печень. Ультразвуковая медицинская биология. 2015;41(5):1161-1179. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.007

20. Бамбер Дж., Косгроув Д., Дитрих К.Ф. и др. Руководства и рекомендации EFSUMB по клиническому использованию ультразвуковой эластографии. Часть 1: Основные принципы и технологии. Ультрасалл Мед. 2013;34(2):169-184. doi:10.1055/s-0033-1335205

21. Кастера Л., Себастьяни Г., Ле Бейл Б. и др. Перспективное сравнение двух алгоритмов, объединяющих неинвазивные методы определения стадии фиброза печени при хроническом гепатите С. J Hepatol. 2010;52(2):191-198. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.008

22. Бурсье Дж., Зарски Дж.П., де Лединген В. и др. Определение критериев надежности оценки жесткости печени методом транзистентной эластографии. Гепатология. 2013;57(3):1182-1191. doi:10.1002/hep.25993