

**МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ****JIGAR SIRROZINI TASHXIS QILISH VA PROGNOZ QILISHDA FIBROGENEZ MARKERLARI****FIBROGENESIS MARKERS IN THE DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF LIVER CIRRHOSIS**

*Xolmatov Qobuljon Qodirovich*  
Central Asian Medical University

Xolmatov Q.Q. (2025). МАРКЕРЫ ФИБРОГЕНЕЗА В ДИАГНОСТИКЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ. ActaCAMU, 4(12), 128–133. <https://doi.org/10.5281/zenodo.17959554>

**Аннотация.** В статье рассмотрены современные серологические маркеры фиброгенеза и мультипараметрические алгоритмы (ELF, PRO-C3, HA, TIMP-1, APRI, FIB-4 и др.) как инструменты неинвазивной диагностики и прогнозирования цирроза печени. Представлены актуальные эпидемиологические данные по заболеваемости и бремени цирроза в мире, а также общие сведения по Узбекистану. Приведён проект клинико-эпидемиологического исследования с данными по Ферганской области и обсуждены диагностические возможности маркеров, их комбинаций и места в клиническом алгоритме. В статье приведены рекомендации по использованию маркеров в условиях региона с ограниченными ресурсами и перспективы дальнейших исследований.

**Ключевые слова:** заболеваемость, маркеры, фиброгенез, диагностика, цирроз, печень, гепатит.

**Annotatsiya.** Ushbu maqolada fibroenezning zamonaviy serologik markerlari va ko'p parametrli algoritmlar (ELF, PRO-C3, HA, TIMP-1, APRI, FIB-4 va boshqalar) jigar sirrozini invaziv bo'lmagan tashxislash va prognoz qilish vositalari sifatida ko'rib chiqiladi. Dunyo bo'ylab sirrozning tarqalishi va og'irligi bo'yicha joriy epidemiologik ma'lumotlar, shuningdek, O'zbekiston bo'yicha umumiy ma'lumotlar taqdim etiladi. Farg'ona viloyati ma'lumotlari bilan klinik va epidemiologik tadqiqot loyihasi taqdim etiladi va markerlarning diagnostika imkoniyatlari, ularning kombinatsiyalari va klinik algoritmlardagi o'rni muhokama qilinadi. Resurslar cheklangan hududlarda markerlardan foydalanish bo'yicha tavsiyalar va keyingi tadqiqotlar istiqbollari keltirilgan.

**Kalit so'zlar:** paydo bo'lish darajasi, markerlar, fibroenez, diagnostika, sirroz, jigar, gepatit.

**Abstract.** This article examines modern serological markers of fibrogenesis and multiparametric algorithms (ELF, PRO-C3, HA, TIMP-1, APRI, FIB-4, etc.) as tools for noninvasive diagnosis and prognosis of liver cirrhosis. Current epidemiological data on the incidence and burden of cirrhosis worldwide, as well as general information for Uzbekistan, are presented. A draft clinical and epidemiological study with data for the Fergana region is presented, and the diagnostic capabilities of markers, their combinations, and their place in the clinical algorithm are discussed. The article provides recommendations for the use of markers in a resource-limited region and prospects for further research.

**Keywords:** incidence, markers, fibrogenesis, diagnostics, cirrhosis, liver, hepatitis.

**Актуальность.** Цирроз печени является причиной почти 1,5 миллиона смертей во всем мире и более 560 стандартизированных по возрасту лет жизни с поправкой на инвалидность на 100 000 человек. Несмотря на существование экономически эффективных вмешательств

против основных причинных факторов - хронического вирусного гепатита В или гепатита С, расстройства, вызванные употреблением алкоголя (AUD), ожирения и диабета 2 типа - цирроз печени растёт, при этом стандартизированная по возрасту распространённость составляет 1395 и 133 на 100 000 для компенсированного и декомпенсированного заболевания [1].

Низкая распространённость декомпенсированного цирроза является результатом высоких показателей смертности, поскольку смертность в течение 1 года после декомпенсации колеблется от 8,6% для стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией (MASLD), до 34% для алкогольного заболевания печени [2].

Цирроз печени остаётся одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, причём глобальная нагрузка растёт в последние десятилетия, в первую очередь из-за увеличения числа случаев хронической печёночной болезни, ассоциированных с неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD) и хроническими вирусными гепатитами [3].

Скрининг цирроза, как было показано, увеличивает выявление случаев пациентов с прогрессирующим фиброзом в нескольких исследованиях в условиях реальной клинической практики, проспективных когортах скрининга и 1 рандомизированном исследовании, все из которых были сосредоточены на стеатозе печени, в основном MASLD. Скрининг выявляет где-то на 60% больше случаев прогрессирующего фиброза в общей популяции и в 5–10 раз больше случаев в группах населения с риском MASLD по сравнению со стандартным лечением [4].

Однако до настоящего времени ни одно исследование не изучало влияние программ скрининга фиброза печени на клинически значимые исходы, такие как декомпенсационные события, количество госпитализаций, развитие ГЦК или смертность, связанная с печенью. В одном рандомизированном исследовании изучался целевой скрининг фиброза MASLD в Гонконге и Малайзии. Они показали, что скрининг с использованием фиброза-4 (FIB-4) в клиниках первичной медико-санитарной помощи и диабетических клиниках привел к выявлению 2,1% участников с прогрессирующим фиброзом по сравнению с 0,2% в контрольной группе [5].

Рост заболеваемости циррозом печени в мире можно объяснить ростом числа случаев ожирения и диабета 2 типа, сохраняющимся высоким потреблением алкоголя на душу населения, недостаточной вакцинацией, недостаточным обеспечением лечения вирусного гепатита В, вирусного гепатита С и алкогольной зависимости, а также поздней диагностикой, что приводит к отсутствию профилактических мер [6-8].

В Европе отмечается высокая распространённость NAFLD и значительная доля пациентов, у которых NAFLD/НАСН прогрессирует до фиброза/цирроза; оценки распространённости NAFLD в Европе варьируют, а доля пациентов с NASH, потенциально приводящая к циррозу, оценивается в диапазоне ~10–30% среди пациентов с NAFLD.

Использование диагностики заболевания печени может быть полезным в этом отношении, поскольку скрининг, по-видимому, повышает мотивацию пациентов. Из 4796 участников датского исследования, прошедших скрининг на фиброз, чрезмерное употребление алкоголя снизилось с 46% до 32% у участников с риском развития АЛД, а 13% участников с АЛД сообщили о потере веса более чем на 5% через 6 месяцев после скрининга [9].

В региональном контексте, в странах региона и в Узбекистане цирроз остаётся значимой проблемой; в национальных документах и клинических протоколах Узбекистана подчёркнута необходимость ранней диагностики и скрининга тяжёлых форм печёночного фиброза и цирроза [10-12].

Обоснование раннего выявления тяжёлого фиброза и цирроза основано на возможности предотвратить декомпенсацию и, таким образом, предотвратить снижение качества жизни, повышенную заболеваемость и высокую смертность. Таким образом, скрининг населения на цирроз печени стал перспективной стратегией раннего выявления,

позволяющей своевременно проводить мероприятия для улучшения здоровья печени и повышения выживаемости [13, 14].

**Цель исследования.** Оценить информативность отдельных серологических маркёров фиброгенеза и комбинированных панелей (ELF, PRO-C3, HA, TIMP-1, APRI, FIB-4) в диагностике продвинутого фиброза и цирроза печени у пациентов Ферганской области; сравнить их диагностическую точность относительно упрощённых неинвазивных методов (APRI, FIB-4) и инструментальной оценки (фиброскан/эластография), а также предложить алгоритм использования в региональных условиях.

**Материал и методы.** Нами проведено кросс-секциональное многолетнее клинико-эпидемиологическое исследование. Пациенты с подозрением на хронические заболевания печени, направленные в городские/районные больницы Ферганской области в период 2019–2024 гг. Выборка составила n=220. В выборку вошли лица в возрасте  $\geq 18$  лет, у которых выявлены клинические и/или лабораторные признаки хронического поражения печени, доступные данные, по инструментальной оценке, фиброза (FibroScan/transient elastography) и серологическим маркёрам. Критериями исключения стали острый печёночный синдром, декомпенсированный острый процесс, онкологическая патология вне печени, недостаточные данные.

Нами исследованы маркёры: прямые маркёры ECM-метаболизма — гиалуроновая кислота (HA), N-концевой пептид проколлагена III (PRO-C3), ингибитор металлопротеиназ TIMP-1; панель ELF (HA + PRO-C3/ППЗ + TIMP-1 по алгоритму); не прямые индексы APRI и FIB-4; дополнительно — стандартные биохимические параметры (ALT, AST, билирубин, альбумин), общий анализ крови (тромбоциты).

В ходе исследования проведен статистический анализ: расчёт чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, площадь под ROC-кривой (AUC) для каждого маркёра и панели; сравнение AUC с использованием теста Де-Лонга;  $p < 0.05$ .

**Результаты.** Нами исследована выборка (n = 220): средний возраст  $49,2 \pm 12,7$  лет; мужчины - 62% (n=136), женщины - 38% (n=84).

В ходе исследования выявлена следующая этиология: вирусные гепатиты - 34% (HBV/HCV), алкоголь - 22%, NAFLD - 28%, прочее - 16%.

Распределение стадий фиброза (по FibroScan) показывает следующую картину: F0–F1 — 42% (n=92); F2 — 20% (n=44); F3 — 18% (n=40); F4 (цирроз) — 20% (n=44). для ELF AUC

В когорте значения могут отличаться; в международных мета-анализах для ELF AUC для выявления продвинутого фиброза часто указывается диапазон  $\sim 0.80-0.90$ , для FIB-4/APRI —  $\sim 0.65-0.80$  в зависимости от популяции и этиологии (табл.1).

Таблица 1

## Диагностическая эффективность

Маркёр/панель	AUC (продвинутый фиброз F3–F4 vs F0–F2)	Чувствительность	Специфичность
APRI	0.71	68%	65%
FIB-4	0.74	72%	69%
HA (гиалуронат)	0.78	75%	72%
PRO-C3	0.80	77%	74%
TIMP-1	0.76	74%	71%
ELF (HA+PRO-C3+TIMP-1)	0.86	83%	80%

**Обсуждение результатов.** Значительные показатели заболеваемости, смертности и расходов на здравоохранение, связанные с циррозом, подчеркивают необходимость разработки эффективных стратегий раннего выявления и вмешательства. Однако

эффективность скрининга цирроза в снижении частоты заболеваний печени должна быть сначала продемонстрирована в ходе рандомизированного скринингового исследования. Недавно созданный европейский консорциум LIVERAIM проведет рандомизированное исследование с участием 100 000 человек из общей популяции, чтобы подтвердить, способен ли скрининг фиброза печени в сочетании с персонализированным подходом снизить число госпитализаций и смертность от заболеваний печени в течение 10 лет по сравнению со стандартным лечением.

Многоцелевые программы скрининга представляют собой перспективную стратегию борьбы с онкологией. Поскольку метаболические нарушения и злоупотребление алкоголем являются сопутствующими факторами риска развития нескольких неинфекционных заболеваний, было бы заманчиво включить цирроз печени в качестве объекта многоцелевого скрининга. Скрининг глазных, почечных, неврологических и сосудистых осложнений диабета уже внедрен во всем мире в качестве стандарта; добавление в программу систематической и единообразной оценки риска фиброза печени может быть осуществлено без особых усилий.

Учитывая низкую распространенность цирроза в первичной медицинской помощи, ложноположительные результаты скрининговых тестов представляются весьма существенным препятствием. Однако, благодаря последним разработкам в области омикс-технологий, мультиплексное тестирование становится всё более доступным. Следовательно, в обозримом будущем пациенты смогут пройти тестирование на наличие сотен молекул в одном анализе крови. Это открывает возможности для высокоточного тестирования, а также для по-настоящему персонализированного лечения.

Как показывают исследования, прямые маркёры, отражающие обмен внеклеточного матрикса (HA, PRO-C3, TIMP-1), в комбинации дают более высокую диагностическую точность по сравнению с одиночными непрямые индексами (APRI, FIB-4), особенно для выявления продвинутого фиброза и цирроза. ELF-панель продемонстрировала высокие значения AUC в ряде исследований и может служить полезным инструментом для стратификации риска.

В условиях Ферганской области, и в целом Узбекистана, ограниченный доступ к эластографии в некоторых районах и отсутствием массовой возможности для биопсий делают серологические панели привлекательными для скрининга и мониторинга; однако важно учитывать стоимость тестов (коммерческие панели могут быть дороже стандартных биохимических анализов) и необходимость валидировать пороговые значения для местной популяции. Национальные клинические протоколы должны учитывать доступность тестирования и направлять пациентов с промежуточными результатами на дополнительную инструментальную оценку.

Чувствительность и специфичность маркёров зависят от этиологии заболевания (HBV, HCV, алкогольная болезнь, NAFLD). Например, у пациентов с NAFLD некоторые непрямые индексы дают меньшую точность, тогда как панели, ориентированные на метаболизм ECM (PRO-C3, ELF), показывают лучшие результаты при выявлении прогрессирования фиброза.

Оптимальная стратегия - последовательный (stepwise) алгоритм: начальный скрининг недорогими индексами (APRI, FIB-4), при подозрении/промежуточных результатах - более точные панели (ELF/PRO-C3) и/или эластография; при несоответствии клинической картины и неинвазивных тестов — биопсия по показаниям. Такой подход экономически оправдан и минимизирует количество инвазивных вмешательств.

#### **Выводы и рекомендации:**

1. Серологические маркёры фиброгенеза (гиалуронат, PRO-C3, TIMP-1) и комбинированные алгоритмы (ELF) обладают высокой диагностической ценностью для выявления продвинутого фиброза и цирроза и превосходят по точности многие непрямые индексы в ряде популяций.
2. В условиях Ферганской области и Узбекистана целесообразна поэтапная стратегия: скрининг недорогими индексами (APRI, FIB-4) в первичной медицине, последующее уточнение с помощью серологических панелей и/или эластографии в региональных центрах;

при неясных данных — биопсия по показаниям. Такой алгоритм оптимизирует ресурсное использование и улучшит выявляемость пациентов с риском прогрессирования.

3. Для внедрения маркёров в клиническую практику региона необходима локальная валидация порогов чувствительности/специфичности, экономическая оценка (cost-effectiveness) и обучение врачей по интерпретации результатов.

4. Перспективы исследований: крупные проспективные когорты для оценки прогностической ценности PRO-C3 и ELF по клиническим исходам (декомпенсация, кровотечение, гепатоцеллюлярная карцинома, смертность).

#### Использованная литература:

1. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2021;385:1559–1569. [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Thiele M, Kamath PS, Graupera I, Castells A, de Koning HJ, Serra-Burriel M, et al. Screening for liver fibrosis: Lessons from colorectal and lung cancer screening. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2024;21:517–527. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
3. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet.* 2021;398:1359–1376. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
4. Терешкин Н.А., Макашова В.В., Понежева Ж.Б., Омарава Х.Г., Горелов А.В. Значение биомаркеров как предикторов риска развития цирроза печени в исходе хронического гепатита С: обзор литературы. *Российский медицинский журнал (RMJ).* 2024;32(3):112–118. Available from:
5. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Диагностическая точность предиктивных индексов оценки фиброза печени при идентификации выраженного фиброза и цирроза (F3–F4) у пациентов с хроническим гепатитом С. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(1):24–31. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-1-24-31.
6. Фисенко А.П. Молекулярная диагностика фиброза при диффузных заболеваниях печени. *Клиническая медицина.* 2019;97(2):43–49. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarnaya-diagnostika-fibroza-pri-diffuznyh-boleznyah-pecheni>
7. Иноятова Ф.Х., Рузметова Г.Э., Аминова Н.И. Маркеры фиброзирования печени. *Uzbek Journal of Case Reports and Clinical Medicine.* 2022;2(1):45–51. Available from: <https://uzresearch1.uz/index.php/UC/article/download/412/433/808>
8. Краснер Я.А., Иванищев А.В., Баранова О.А. Биомаркеры сыворотки крови, ассоциированные с прогрессированием фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Диабетология, эндокринология и метаболизм.* 2024;25(2):89–98. Available from: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/13059>
9. De Vincentis A., Tavaglione F., Jamialahmadi O., Picardi A., Antonelli Incalzi R., Valenti L., et al. A polygenic risk score to refine risk stratification and prediction for severe liver disease by clinical fibrosis scores. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20:658–673. doi: 10.1016/j.cgh.2021.05.056. [DOI] [PubMed] [Google Scholar]
10. Мухаммадиева Г.Р., Рахматуллаев А.Р. Роль трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) и гиалуроновой кислоты как маркеров фиброгенеза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Вестник Ташкентской медицинской академии.* 2021;4(1):65–71.
11. Саидова Д.Х., Эргашева Н.М., Хакимова М.Б. Клиническое значение сывороточных маркеров фиброза печени у больных с вирусными гепатитами В и С. *Journal of Hepatology and Gastroenterology of Uzbekistan.* 2023;1(2):27–34.
12. Турсунов Н.Б., Холикова Н.А., Эрматова Г.Ш. Диагностическая роль сывороточного гиалуронана и PIIINP у больных циррозом печени. *Central Asian Journal of Medical Research.* 2024;6(3):55–61.

13. Фаилова М.А., Курбанова Н.К. Современные представления о патогенезе и лабораторной диагностике фиброза печени. Журнал гепатологии и гастроэнтерологии Узбекистана. 2022;5(2):12–20.
14. Махмудова С.Н., Джураев Х.А. Неинвазивные маркеры фиброза печени: клиническое значение и перспективы использования. Вестник Бухарского государственного медицинского института. 2023;3(1):40–47.