

STUDIU PILOT OBSERVAȚIONAL
PRIVIND SCORURILE NON-INVAZIVE
COMPARATIV CU BIOPSIA ÎN APRECIEREA
FIBROZEI HEPATICE: REFLECȚII
ÎN CONTEXTUL LITERATURII ACTUALE

Felicia DARIU¹, Cristina TROCIN¹, Silvia STRATULAT¹,
Tatiana GHELMIC¹, Kalina BUGOR²,
Iulianna LUPAȘCO¹, Olga TAGADIUC¹

¹IP USMF Nicolae Testemițanu

²IMSP Spitalul Clinic Republican Timofei Moșneaga

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2\(104\).07](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2025.2(104).07)

Rezumat

Biomarkerii constituie un pilon esențial în evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice. Deși biopsia rămâne standardul de aur, scorurile APRI și FIB4 sunt opțiuni simple și accesibile, mai ales în sisteme de sănătate cu resurse limitate. Scopul studiului a fost de a evalua utilitatea scorurilor non-invazive APRI și FIB4 pentru identificarea fibrozei hepatice, comparativ cu datele obținute prin biopsie. Studiul observațional de tip transversal a inclus toți pacienții cu boală hepatică cronică, internați în Spitalul Clinic Republican (Chișinău), în perioada 2019-2024, cărora li s-a efectuat biopsia hepatică. Scorurile APRI și FIB-4 au fost calculate în baza datelor clinice și biochimice. Fibroza hepatică a fost confirmată histologic. Rezultatele sunt exprimate ca $M \pm SEM$. Eșantionul a inclus 22 de pacienți, dintre care 40,9% bărbați și 59,1% femei, cu o vârstă medie de $44,5 \pm 12,7$ ani. Scorul APRI a identificat risc crescut de fibroză hepatică la 40,9% dintre pacienți ($n=9$), în timp ce FIB-4 a indicat risc înalt la 9,1% ($n=2$) și risc intermediar la 22,7% ($n=5$). La biopsia hepatică, fibroza a fost confirmată la 45,5% dintre pacienți ($n=10$). Discrepanțele dintre scorurile non-invazive și evaluarea histologică pot fi explicate prin sensibilitatea variabilă a scorurilor și caracteristicile lotului. Scorurile APRI și FIB-4 constituie instrumente utile pentru evaluarea inițială a fibrozei hepatice. Deși APRI a prezentat valori mai aproape de cele reale în excluderea fibrozei, FIB-4 se remarcă printr-o precizie mai înaltă în diagnosticarea fibrozei avansate și în estimarea riscului intermediar.

Cuvinte-cheie: „biomarkeri”, „scoruri non-invazive”, „fibroză hepatică”, „biopsie hepatică”

Summary

Observational pilot study on non-invasive scores versus liver biopsy in the assessment of hepatic fibrosis: reflections in the context of current literature

Serum biomarkers represent a key pillar in the non-invasive assessment of liver fibrosis. Although biopsy remains the gold standard, the APRI and FIB-4 scores have emerged as simple and accessible alternatives, particularly in healthcare systems with limited resources. The aim of the study was to evaluate the utility of the non-invasive diagnostic scores APRI and FIB-4 in identifying liver fibrosis, in comparison with histological findings from liver biopsy. The cross-sectional observational study included all patients with chronic liver disease who were hospitalized at the Republican Clinical Hospital (Chișinău) between 2019 and 2024 and underwent liver biopsy. APRI and FIB-4 scores were calculated based on clinical and biochemical data. Liver fibrosis was confirmed histologically. Results are expressed as mean \pm standard error of the mean ($M \pm SEM$).

The study sample included 22 patients, of whom 40.9% were male and 59.1% female, with a mean age of 44.5 ± 2.7 years. The APRI score identified a high risk of liver fibrosis in 40.9% of patients ($n=9$), while the FIB-4 score indicated a high risk in 9.1% ($n=2$) and an intermediate risk in 22.7% ($n=5$). Liver fibrosis was histologically confirmed in 45.5% of patients ($n=10$). Discrepancies between non-invasive scores and biopsy findings may be attributed to their variable sensitivity and the characteristics of the study cohort. APRI and FIB-4 are useful tools for the initial evaluation of liver fibrosis. While APRI showed better alignment in excluding fibrosis, FIB-4 demonstrated higher accuracy in identifying advanced fibrosis and estimating intermediate risk.

Keywords: „biomarkers”, „non-invasive scores”, „liver fibrosis”, „liver biopsy”

Резюме

Пилотное обсервационное исследование неинвазивных шкал в сравнении с биопсией печени при оценке фиброза: анализ в контексте современной научной литературы

Сывороточные биомаркеры являются ключевым элементом в неинвазивной оценке печёночного фиброза. Несмотря на то что биопсия печени остаётся золотым стандартом диагностики, шкалы APRI и FIB-4 рассматриваются как простые и доступные альтернативы, особенно в системах здравоохранения с ограниченными ресурсами. Цель исследования – определить диагностическую ценность неинвазивных шкал APRI и FIB-4 для выявления фиброза печени по сравнению с гистологическими данными, полученными при гистологическом исследовании. Проведено поперечное обсервационное исследование, включающее всех пациентов с хроническими заболеваниями печени, госпитализированных в Республиканскую Клиническую Больницу (Кишинёв) в период с 2019 по 2024 год, которым была выполнена биопсия печени. Расчёт индексов APRI и FIB-4 был осуществлен на основе клинико-лабораторных и биохимических показателей. Степень фиброза печени была подтверждена гистологически. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартной ошибки среднего ($M \pm SEM$). В исследование включены 22 пациента (40,9% мужчин и 59,1% женщин) со средним возрастом $44,5 \pm 12,7$ лет. Шкала APRI выявила высокий риск фиброза у 40,9% ($n=9$), тогда как FIB-4 указала на высокий риск у 9,1% ($n=2$) и на промежуточный – у 22,7% ($n=5$). Биопсия печени подтвердила наличие фи-

броза у 45,5% (n=10). Различия между результатами неинвазивных шкал и данными биопсии могут быть связаны с вариативной чувствительностью методов и особенностями исследуемой когорты. Шкалы APRI и FIB-4 являются полезными инструментами для начальной оценки фиброза печени. Хотя шкала APRI показала лучшую корреляцию при исключении фиброза, FIB-4 демонстрирует более высокую точность в диагностике продвинутого фиброза и оценке промежуточного риска.

Ключевые слова: „биомаркеры”, „неинвазивные шкалы”, „фиброз печени”, „биопсия печени”

Introducere

Biomarkerii reprezintă un pilon fundamental al medicinei personalizate, contribuind la identificarea precoce a patologiilor, stratificarea riscului și monitorizarea răspunsului terapeutic. Avantajul major al biomarkerilor este accesibilitatea: mulți dintre ei sunt incluși în analizele de laborator de rutină, ceea ce facilitează evaluarea non-invazivă a pacienților, inclusiv în unitățile medicale cu infrastructură limitată [1, 7].

În hepatologie, identificarea precoce și evaluarea gradului de fibroză hepatică sunt esențiale pentru prevenirea progresiei către ciroză și complicațiile sale. Deși biopsia hepatică este considerată în continuare standardul de aur pentru evaluarea fibrozei, aplicabilitatea sa clinică este limitată de caracterul invaziv, costurile înalte, riscurile potențiale și variabilitatea interpretării histologice [4]. Aceste limitări au determinat o schimbare de paradigmă, cu accent din ce în ce mai mare pe metodele non-invazive. În acest context, biomarkerii joacă un rol important în determinarea și monitorizarea fibrozei hepatice [18].

Pe baza parametrilor biochimici de rutină, au fost dezvoltate scoruri diagnostice non-invazive, precum APRI (AST to Platelet Ratio Index), FIB-4 (Fibrosis-4 Index), care permit estimarea probabilității și severității fibrozei hepatice. Prin urmare, ele reprezintă instrumente utile în triajul pacienților cu afecțiuni hepatice cronice, contribuind la optimizarea conduitei diagnostice și terapeutice [3].

Primele astfel de scoruri au apărut la începutul anilor 2000, ca alternativă la biopsia hepatică, în scopul reducerii utilizării acestei metode invazive în diagnosticul fibrozei. Inițial, aceste scoruri s-au bazat pe parametri simpli și accesibili, iar ulterior au fost validate în studii clinice ample și continuă să fie recomandate de către ghidurile internaționale [6, 19].

Dacă primele scoruri se bazează exclusiv pe calcule simple derivate din date biologice, progresele recente în domeniul digital și al inteligenței artificiale au deschis noi perspective în diagnosticul non-invaziv al fibrozei hepatice. Modelele predictive moderne pot integra date clinice, biologice și imagistice (elastografie, ecografie, RMN) pentru o estimare

mai precisă a afectării hepatice. Astfel de tehnologii devin din ce în ce mai accesibile și pot contribui nu doar la diagnostic, ci și la stratificarea riscului, predicția progresiei bolii și monitorizarea răspunsului la tratament, sprijinind o abordare personalizată a pacientului cu boală hepatică cronică [2, 21].

În contextul transformărilor metodologice și al progresului accelerat, evaluarea aplicabilității instrumentelor diagnostice moderne la nivelul practicii medicale locale devine o necesitate strategică. Luând în considerare că în Republica Moldova accesul la tehnici imagistice avansate sau la biomarkeri serici sofisticăți este adesea limitat, utilizarea scorurilor biochimice simple, precum APRI și FIB-4, reprezintă o alternativă diagnostică.

Scopul cercetării a fost de a analiza performanța diagnostică a scorurilor non-invazive APRI și FIB-4 în identificarea fibrozei hepatice, comparativ cu rezultatele obținute prin biopsie hepatică, într-un lot de pacienți din Republica Moldova.

Materiale și metode

Studiul observațional de tip transversal retrospectiv a inclus 22 pacienți cu boală hepatică cronică, internați în Spitalul Clinic Republican (Chișinău, R. Moldova) în perioada 2019-2024. Au fost incluși în studiu pacienții cu vârsta ≥ 18 ani, diagnosticați cu boală hepatică cronică, cărora li s-a efectuat biopsie hepatică și care au semnat consimțământul informat pentru efectuarea procedurii invazive și utilizarea datelor medicale în scop de cercetare.

Biopsia hepatică a fost efectuată pe parcursul spitalizării, conform protocolului standard aprobat la SCR. Fragmentele hepatice obținute au fost analizate de un medic morfopatolog experimentat. Datele clinice și de laborator au fost extrase retrospectiv din fișele medicale ale pacienților.

Scorul FIB-4 a fost calculat în baza vârstei, valoarea ASAT, ALAT și numărul de trombocite, conform formulei:

$$FIB-4 = (\text{vârsta [ani]} \times ASAT [U/L]) \div (\text{număr trombocite } [10^9/L] \times \sqrt{ALAT [U/L]}).$$

Interpretare clinică: $<1,30$ – risc scăzut de fibroză avansată, $1,30-2,67$ – risc intermediar, zonă gri care necesită evaluări suplimentare; $>2,67$ – risc înalt de fibroză avansată [16, 11].

Scorul APRI reprezintă raportul dintre valoarea ASAT (raportat la limita superioară a valorii de referință) și numărul de trombocite:

$$APRI = (ASAT [U/L] / \text{limita superioară a normalului ASAT}) \div (\text{număr trombocite } [10^9/L] \times 100).$$

Interpretare clinică: $>0,7$ – indică un risc crescut de fibroză semnificativă [10].

Scorurile FIB-4 și APRI au fost selectate pentru testare în cadrul acestui studiu datorită simplității evaluării, costurile reduse și posibilitatea de aplicare începând cu nivelul primar de asistență medicală (medicul de familie), comparativ cu alte scoruri utilizate în hepatologia contemporană, precum FibroTest, ActiTest, etc. [22, 13]. Datele obținute au fost analizate prin SPSS și sunt prezentate în forma $M \pm SEM$.

Rezultate

Eșantionul studiat a inclus 22 de pacienți diagnosticați cu boală hepatică cronică, cărora li s-a efectuat biopsie hepatică. Distribuția pe sexe a fost de 40,9% bărbați ($n=9$) și 59,1% femei ($n=13$), cu o vârstă medie de $44,5 \pm 12,7$ ani.

Analiza parametrilor biochimici a evidențiat următoarele valori medii: ASAT – $93,71 \pm 19,62$ U/L, ALAT – $178,4 \pm 47,8$ U/L, numărul trombocitelor – $250,68 \pm 26,44 \times 10^3 / \mu L$, bilirubina totală – $24,38 \pm 6,92$ $\mu mol/L$, colesterolul total – $5,44 \pm 0,3$ mmol/L, iar glicemia – $5,99 \pm 0,66$ mmol/L.

În ceea ce privește evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice, conform scorului APRI, 40,9% dintre pacienți ($n=9$) au prezentat valori sugestive pentru prezența fibrozei. Scorul FIB-4 a indicat un risc înalt de fibroză avansată la 9,1% din pacienți ($n=2$), în timp ce 22,7% ($n=5$) au avut un risc intermediar. Ceilalți pacienți s-au încadrat în categoria de risc scăzut.

Examinarea histologică a biopsiilor hepatice a confirmat prezența fibrozei la 45,5% dintre pacienți ($n=10$), reprezentând criteriul de referință în analiza comparativă.

Discrepanțele observate între scorurile neinvazive (APRI și FIB-4) și rezultatele histologice pot fi explicate prin mai mulți factori: dimensiunea redusă a eșantionului, variabilitatea individuală a profilului biochimic, precum și sensibilitatea și specificitatea diferită a fiecărui scor diagnostic. De asemenea, caracteristicile clinice și etiologice ale pacienților incluși pot influența performanța acestor scoruri în detectarea gradelor avansate de fibroză.

Discuții

Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu demonstrează o concordanță parțială între scorurile non-invazive APRI și FIB-4 și evaluarea histologică a fibrozei hepatice.

Scorul APRI (AST to Platelet Ratio Index) reprezintă un instrument non-invaziv utilizat pentru estimarea fibrozei hepatice, calculat în baza raportului dintre valoarea serică a ASAT și numărul de trombocite. Inițial, el a fost validat într-un studiu pe 192 de pacienți cu hepatită cronică virală C, în care a demonstrat o valoare predictivă pozitivă (PPV) de

51% pentru identificarea fibrozei semnificative și de 81% pentru diagnosticul cirozei [9].

De-a lungul anilor, scorul APRI și-a demonstrat utilitatea clinică în numeroase studii, fiind recunoscut ca un instrument practic și accesibil pentru estimarea gradului de fibroză hepatică [20, 8].

Rezultatele obținute în studiul nostru arată că scorul APRI a identificat risc de fibroză hepatică la 40,9% dintre pacienți, proporție apropiată de cea confirmată histologic prin biopsie (45,5%). Această concordanță relativă evidențiază o utilitate clinică semnificativă a scorului APRI în contextul cohortei analizate.

Cu toate acestea, acuratețea scorului poate fi influențată de variabilitatea valorii ASAT, care poate crește în contextul inflamației hepatice acute sau cronice, fără a reflecta neapărat severitatea fibrozei [12]. De asemenea, trombocitopenia, care este frecvent asociată cu hipertensiunea portală secundară fibrozei avansate, poate apărea și în alte contexte clinice (de exemplu, afecțiuni hematologice), ceea ce poate afecta specificitatea scorului [15].

Scorul FIB-4 a fost validat inițial pentru evaluarea fibrozei la pacienții cu hepatite virale cronice [17]. În ceea ce privește boala hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (MASLD), primul studiu a fost realizat de Shah et al., pe un lot de 541 de pacienți, în care au demonstrat că scorul FIB-4 prezintă o acuratețe diagnostică superioară altor markeri serici în estimarea gradului de fibroză hepatică [14]. Astfel, FIB-4 a fost propus ca instrument eficient de pre-screening, cu scopul de a optimiza procesul de trimitere către medicul specialist, facilitând identificarea și prioritizarea pacienților cu risc crescut de boală hepatică avansată [17].

Conform recomandărilor consensului Asociației Americane de Diabet privind MASLD la persoanele cu diabet (2025), scorul FIB-4 este recomandat ca test de primă linie pentru evaluarea riscului de fibroză hepatică. Mai mult decât atât, valorile inițiale și modificările în dinamică ale scorului FIB-4 pot prezice evoluția clinică a afecției hepatice [5].

Scorul FIB-4 este un instrument non-invaziv simplu, accesibil și cu valoare predictivă negativă crescută pentru excluderea fibrozei hepatice avansate. Totuși, scorul prezintă limitări importante, precum existența unei categorii intermediare de risc, în care sunt necesare investigații suplimentare, și o valoare predictivă pozitivă modestă, ceea ce reduce acuratețea în confirmarea fibrozei avansate. Un alt aspect esențial este influența vârstei asupra performanței scorului, întrucât FIB-4 poate supraestima riscul la pacienții vârstnici și este necesară ajustarea pragurilor de interpretare în funcție de grupa de vârstă pentru a evita erorile de clasificare [17].

În cadrul studiului realizat, scorul FIB-4 a identificat un risc înalt de fibroză avansată la doar 9,1% dintre pacienți și un risc intermediar la 22,7%, în timp ce majoritatea au fost clasificați cu risc scăzut. Această distribuție pare să subestimeze situația reală a fibrozei observată prin biopsie (45,5%). Luând în considerare că vârsta pacientului reprezintă o variabilă importantă în calcularea scorului FIB-4, vârsta medie înregistrată în cohorta evaluată a fost de 44,5 ani, ceea ce poate explica valorile scăzute ale scorului și subestimarea riscului de fibroză.

Pe termen lung, validarea externă a scorurilor APRI și FIB-4 într-un eșantion extins și eterogen, care să includă diferite etiologii ale bolii hepatice și categorii de vârstă, este esențială pentru a confirma performanța lor în contextul local. De asemenea, integrarea acestora cu alte metode de diagnostic sau cu algoritmi bazați pe inteligență artificială, ar putea îmbunătăți acuratețea diagnostică.

Utilizarea scorurilor APRI și FIB-4, bazate pe parametri biochimici uzuali, reprezintă o strategie eficientă pentru trierea inițială a pacienților cu risc de fibroză hepatică, în special în țările cu resurse limitate, precum Republica Moldova. Având în vedere costurile reduse și caracterul non-invaziv, aceste scoruri pot fi aplicate la nivelul asistenței medicale primare pentru trierea pacienților cu risc crescut de fibroză și direcționarea eficientă către investigații suplimentare sau către medicul specialist.

Concluzii

Scorurile non-invazive APRI și FIB-4 reprezintă instrumente utile în evaluarea inițială a fibrozei hepatice. Deși APRI a relevat valori mai aproape de cele reale în excluderea fibrozei, FIB-4 oferă o precizie mai înaltă în diagnosticarea fibrozei avansate și în evaluarea riscului intermediar. Astfel, acuratețea acestor scoruri rămâne influențată de particularitățile populației studiate (numărul persoanelor în eșantion, maladia primară cauzatoare de fibroză etc.), de variabilitatea parametrilor biochimici și de etiologia bolii hepatice.

Rezultatele susțin necesitatea unor cercetări suplimentare, prin extinderea lotului de cercetare, în vederea consolidării rolului acestor scoruri în algoritmi de diagnostic, stratificarea riscului și monitorizarea fibrozei hepatice.

Declarație de conflict de interes

Autorii declară lipsa conflictelor de interes.

Declarația de finanțare:

Cercetarea este finanțată de grantul doctoral „Diagnosticul non-invaziv al bolii ficatului gras aso-

ciate dereglărilor metabolice la pacienții cu diabet zaharat tip 2” oferit de Ministerul Educației și Cercetării al R. Moldova (2023 – 2028).

Bibliografie

1. AHMAD A., IMRAN M., AHSAN H. Biomarkers as Bio-medical Bioindicators: Approaches and Techniques for the Detection, Analysis, and Validation of Novel Biomarkers of Diseases. In: *Pharmaceutics. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*. 2023, vol.15, nr.1630, pp. 1-36. doi: 10.3390/pharmaceutics15061630.
2. 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. In: *Sci Rep*. 2022, vol.12, nr.11, pp. 1-11. doi: 10.1038/s41598-022-06998-8.
3. CEQUERA A., GARCIA DE LEON MENDEZ MC.. Biomarkers for liver fibrosis: Advances, advantages and disadvantages. In: *Rev Gastroenterol México*. 2014, vol.79, nr.3, pp.187-199. doi: 10.1016/j.rgmx.2014.05.003.
4. CHOWDHURY AB., MEHTA KJ. Liver biopsy for assessment of chronic liver diseases: a synopsis. In: *Clinical and Experimental Medicine*. Springer. 2023, vol.23, nr.2, pp. 273-285. doi: 10.1007/s10238-022-00799-z.
5. CUSI K., ABDELMALEK MF., APOVIAN CM., BALAPAT-TABI K., et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) in People With Diabetes: The Need for Screening and Early Intervention. A Consensus Report of the American Diabetes Association. In: *Diabetes Care*. 2025, pp.1-26. doi: 10.2337/DC124-0094.
6. FALLATAH HI. Noninvasive Biomarkers of Liver Fibrosis: An Overview. In: *Adv Hepatol*. 2014, vol.1, pp.1-15. doi: 10.1155/2014/357287.
7. GODFREY A., VANDENDRIESSCHE B., BAKKER JP., et al. Fit-for-Purpose Biometric Monitoring Technologies: Leveraging the Laboratory Biomarker Experience. In: *Clin Transl Sci*. 2020, vol.14, nr.1, pp.62-74. doi: 10.1111/CTS.12865.
8. JANG SY., YOON KT., CHO YY., JO HG., et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index outperforms Fibrosis-4 in 2843 Korean patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. In: *Hepatol Res*. 2024, vol.55, nr.4, pp.479-491. doi: 10.1111/hepr.14143.
9. LI Q., REN X., LU C., LI W., HUANG Y., CHEN L. Evaluation of APRI and FIB-4 for noninvasive assessment of significant fibrosis and cirrhosis in HBeAg-negative CHB patients with ALT \leq 2 ULN A retrospective cohort study. In: *Medicine*. 2017, vol.96, nr.12, pp.1-7. doi: 10.1097/MD.0000000000006336.
10. LIN ZH., XIN YN., DONG QJ., WANG Q., JIANG XJ., ZHAN SH., et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: An updated meta-analysis. In: *Hepatology*. 2011, vol. 53, nr.3, pp.726-736. doi: 10.1002/HEP.24105.
11. LUPAȘCO I., DUMBRAVA V.-T., VENGER I., TARAN N., et al. Compendiul Repere esențiale în patologia hepato-biliară, cu elemente de nutriție. Ghid destinat medicilor de familie, medicilor generaliști și gastro-

- enterologilor care lucrează zi de zi cu pacienții cu diagnostic dificil. Chișinău: Garamont-Studio. 2022, 327 p. ISBN 978-9975-162-17-3.
12. MA S., ZHOU L., LIN S., LI M., LUO J., CHEN L. Noninvasive Models to Assess Liver Inflammation and Fibrosis in Chronic HBV Infected Patients with Normal or Mildly Elevated Alanine Transaminase Levels: Which One Is Most Suitable? In: *Diagnostics*. 2024, vol.14, nr.456, pp.1-19. doi: 10.3390/diagnostics14050456.
 13. RATZIU V., MASSARD J., CHARLOTTE F., MESSOUS D., et al. Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. In: *BMC Gastroenterol*. 2006, vol.6, pp.1-13. doi: 10.1186/1471-230X-6-6.
 14. SHAH AG., LYDECKER A., MURRAY K., TETRI BN., CONTOS MJ., et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009, vol.7, nr.10, pp.1104-1112. doi: 10.1016/j.cgh.2009.05.033.
 15. SRIPONGPUN P., TANGKIJVANICH P., CHOTIYAPUTTA W., et al. Evaluation of aspartate aminotransferase to platelet ratio index and fibrosis 4 scores for hepatic fibrosis assessment compared with transient elastography in chronic hepatitis C patients. In: *JGH Open*. 2020, vol.4, nr.1, pp.69-74. doi: 10.1002/JGH3.12219.
 16. SUGIYAMA A., KURISU A., BUNTHEN E., OUOBA S., et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. In: *BMC Gastroenterol*. 2022, vol.22, nr.1, pp.1-10. doi: 10.1186/S12876-022-02290-1/FIGURES/4.
 17. SUMIDA Y., YONEDA M., TOKUSHIGE K., KAWANAKA M., et al. FIB-4 first in the diagnostic algorithm of metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease in the era of the global metabolic. In: *Life*. 2021, vol.11, nr.2, pp.1-20. doi: 10.3390/life11020143.
 18. TAGLIAFERRO M., MARINO M., BASILE V., POCINO K., et al. New Biomarkers in Liver Fibrosis: A Pass through the Quicksand? In: *J Pers Med*. 2024, vol 14, nr.798, pp.1-27. doi: 10.3390/JPM14080798.
 19. UNALP-ARIDA A., RUHL CE. Liver fibrosis scores predict liver disease mortality in the United States population. In: *Hepatology*. 2017, vol.66, nr.1, pp.84-95. doi: 10.1002/hep.29113.
 20. YANG R., GUI X., KE H., YU X., YAN Y., XIONG Y. Accuracy of FIB-4 and APRI scores compared to transient elastography for liver fibrosis in patients with HIV and HBV co-infection. In: *Int J STD AIDS*. 2023, vol.34, nr.1, pp.18-24. doi: 10.1177/09564624221116530.
 21. YIN C., ZHANG H., DU J., ZHUY., ZHU H., YUE H. Artificial intelligence in imaging for liver disease diagnosis. In: *Frontiers in Medicine*. 2025, vol.12, pp.1-10. doi: 10.3389/fmed.2025.1591523.
 22. Biopredictive. Paris, France. Disponibil pe: <https://www.biopredictive.com/>.

Autor corespondent:

Felicia Darii, studentă-doctorandă,
asistent universitar,

Catedra de biochimie și biochimie clinică,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*.

tel.: +37369434463

e-mail: felicia.darii@usmf.md