

БИОХИМИЯ

© КИРЕЕВА А.А., КОНЫШКО Н.А., 2023

Киреева А.А.¹, Конышко Н.А.²

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

¹ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова, 111123, Москва, Россия;

²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

На данный момент диагностика патологии печени очень сложна и многогранна. К сожалению, при своей значительной распространенности заболевания печени часто диагностируются на поздней стадии. Это происходит за счет бессимптомного течения, из-за чего заболевания дебютируют уже на стадии цирроза печени и его осложнений. Чаще всего на ранней стадии изменения лабораторных показателей могут выявляться как находка при обследовании и лечении по поводу других заболеваний. Одним из наиболее распространенных заболеваний печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая несправедливо недооценена некоторыми практикующими врачами. НАЖБП включает в себя широкий спектр заболеваний различной степени тяжести с разными прогнозами: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. Современный уровень науки и медицины требует постоянного пересмотра диагностики с внедрением новых методов и технологий, выставляя на первый план профилактику и установку диагноза на ранней стадии, до развития цирроза печени. Долгое время золотым стандартом диагностики являлась биопсия печени. Но инвазивная диагностика, такая как биопсия печени, не удовлетворяет требованиям безопасности, часто отвергается пациентами по причине болезненности и страха перед осложнениями, а также необходимостью госпитализации в стационар. На сегодняшний день наиболее актуальной является неинвазивная диагностика заболеваний печени. В данном обзоре представлены методы лабораторной диагностики, включая циркулирующие миРНК (малые интерферирующие РНК), генетическое исследование и биопсию печени, для возможности установления диагноза НАЖБП, их специфичность, распространенность и актуальность применения в клинической практике.

Ключевые слова: обзор; неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз; лабораторная диагностика; биопсия печени.

Для цитирования: Киреева А.А., Конышко Н.А. Систематический обзор современных возможностей клинической лабораторной диагностики неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (8): 447-452. DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-447-452>.

Для корреспонденции: Киреева Алла Андреевна, врач-ординатор по специальности гастроэнтерология; e-mail: eeealla2012@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 10.04.2023

Принята к печати 03.05.2023

Опубликовано 01.08.2023

Kireeva A.A.¹, Konyshko N.A.²

REVIEW OF LITERATURE OF THE MODERN POSSIBILITIES OF CLINICAL LABORATORY DIAGNOSIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE (REVIEW OF LITERATURE)

¹Moscow Clinical Scientific Center named A.S. Loginov, Moscow, Russia;

²First Sechenov Moscow state medical University of the Ministry of health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Currently, the diagnosis of liver pathology is very complex and multifaceted. Unfortunately, despite their high prevalence, liver diseases are often diagnosed at a late stage. This is due to the asymptomatic course of the disease, which causes it to debut already at the stage of cirrhosis and its complications. Most often, at an early stage, changes in laboratory values can be detected as a finding during examination and treatment for other diseases. One of the most common liver diseases is Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), which is unfairly underestimated by some practitioners. NAFLD includes a wide range of diseases of varying severity with different prognoses: steatosis, nonalcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The modern level of science and medicine requires constant revision of diagnostics with the introduction of new methods and technologies, bringing to the forefront the prevention and diagnosis at an early stage, before the development of liver cirrhosis. For a long time, liver biopsy has been the gold standard for diagnosis. But invasive diagnostics, such as liver biopsy, do not meet safety requirements and are often rejected by patients because of pain and fear of complications, as well as the need for hospitalization. Today, noninvasive diagnosis of liver disease is the most relevant. This review presents methods of laboratory diagnosis, including circulating miRNA (small interfering RNA), genetic study and liver biopsy, for the possibility of establishing the diagnosis of NAFLD, their specificity, prevalence and relevance of application in clinical practice.

Key words: review; non-alcoholic fatty liver disease; steatosis; laboratory diagnosis; liver biopsy.

For citation: Kireeva A.A., Konyshko N.A. Review of literature of the modern possibilities of clinical laboratory diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2023; 68 (8): 447-452 (in Russ.) DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2023-68-8-447-452>.

For correspondence: Kireeva A.A., resident in gastroenterology; e-mail: eeealla2012@gmail.com

Information about authors:

Kireeva A.A., <https://orcid.org/0009-0001-9289-4050>;

Konyshko N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6547-9425>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 10.04.2023

Accepted 03.05.2023

Published 01.08.2023

Введение. На данный момент диагностика патологии печени очень сложна и многогранна. К сожалению, при своей значительной распространенности заболевания печени часто диагностируются на поздней стадии. Это происходит за счет бессимптомного течения, из-за чего заболевания дебютируют уже на стадии цирроза печени и его осложнений. Чаще всего на ранней стадии изменения лабораторных показателей могут выявляться как находка при обследовании и лечении по поводу других заболеваний.

При обследовании пациента с подозрением на заболевание печени выполняется стандартный рутинный комплекс диагностических процедур: клинический анализ крови (для выявления воспалительного процесса, цитопений), развернутый биохимический анализ крови (оцениваются маркеры цитолиза, холестаза, белковосинтетическая функция печени), коагулограмма, ультразвуковое исследование с оценкой диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки (на наличие явлений портальной гипертензии), эзофагогастродуоденоскопия (уточнение наличия варикозного расширения вен пищевода и портальной гастропатии) [1 - 3]. На основании этих исследований, в небольшом числе случаев уже можно уточнить состояние печени: например, при наличии известного этиологического фактора, при четких признаках цирроза печени с развитием портальной гипертензии и синдромом гепатодепрессии, пациенту может и не потребоваться дообследование. С другой стороны, современный уровень науки и медицины требует постоянного пересмотра диагностики с внедрением новых методов и технологий, выставляя на первый план профилактику и установку диагноза на ранней стадии, до развития цирроза печени.

Изменения показателей печеночных проб и нарушения обмена веществ. При подозрении на неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) целесообразно определение уровней АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общего билирубина – сывороточных показателей, отражающих наличие повреждения печени [4, 5]. Ферменты печени сами по себе не являются надежными и точными предикторами заболеваний печени, они могут быть нормальными у 80% пациентов с НАЖБП. В биохимическом анализе крови у пациентов с НАСГ повышение уровня аланинаминотрансаминазы (АЛТ) и аспартатаминотрансаминазы (АСТ) – наблюдается в 50–90% случаев; гамма-глутамилтранспептидазы

(ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ) – в 30–60%; повышение билирубина выявляется в 12–17% случаев [6, 7]. Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП [16].

У 40–50% больных с НАЖБП отмечается дислипидемия: гипертриглицеридемия (более 1,7 ммоль/л) и снижение уровня ХС-ЛПВП менее 0,9 ммоль/л у мужчин и менее 1,0 ммоль/л у женщин [8].

Не менее 20% пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, наличие преддиабета или СД2), поэтому при подозрении на НАЖБП рекомендуется исследование уровня глюкозы и инсулина, а также проведение глюкозотолерантного теста. Также рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности с расчетом индекса НОМА-IR [4, 5].

Серологические панели для неинвазивной диагностики фиброза и стеатоза печени. На сегодня опубликовано множество исследований, демонстрирующих, что некоторые протеины экстрацеллюлярного матрикса печени, такие как проколлагенаминопептид 3 типа, коллаген 4 типа, ламинин, субъединица рецептора фибронектина, аполипопротеин А1 и ряд других, способны хорошо отражать степень фиброза печени [9 - 13]. Диагностическая ценность каждого показателя в отдельности невысока, и недостаточна для диагностики фиброза и цирроза, но комбинация серологических показателей может служить эффективным диагностическим инструментом.

Разработано большое количество формул и индексов, позволяющих провести количественную и полуколичественную оценку фиброза печени [9, 11, 14 - 18]. Остановимся подробнее на наиболее известных. Тест FibroIndex был разработан в Японии на основании обследования более 300 пациентов с HCV-инфекцией. Проводился сравнительный анализ результатов теста с данными гистологического исследования печени, индексами Forns, APRI, в итоге были получены данные о высокой информативности этого теста. Для расчета используются следующие показатели: аспарагиновая трансаминаза (АСТ), тромбоциты, уровень гамма-глобулина [19].

Индекс Forns начал использоваться с 2002 года для диагностики отсутствия значимого фиброза печени у больных вирусными гепатитами. При разработке теста были обследованы около 500 пациентов с хроническим гепатитом С. В формуле используются показатели:

холестерин, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), тромбоциты и возраст пациента. Интерпретация результатов заключается в определении наличия или отсутствия продвинутых стадий фиброза печени [20].

Индекс APRI был предложен в 2003 году американскими учеными и основан на определении соотношения уровней АСТ и тромбоцитов. За счет простоты подсчета и использования общедоступных лабораторных показателей объясняют индекс APRI оказался широко изучен: данный индекс рассчитан более, чем у 8000 пациентов с HCV-инфекцией в 40 исследованиях. Результаты метаанализа были представлены в 2011 году и продемонстрировали невысокую точность данного индекса, однако, его преимущество состоит в простоте и общедоступности в качестве скрининга [21].

Тест FIB-4 впервые был предложен в Америке группой ученых на основании ретроспективного анализа гистологических данных более 800 пациентов с оценкой стадии фиброза по шкале Ishak [16, 20, 22]. Для расчета необходимы показатели: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и тромбоциты. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению болезней печени EASL по оценке тяжести и прогноза хронических заболеваний печени, расчет индекса FIB-4 оптимально использовать для выявления пациентов с тяжелым фиброзом печени в группе больных, злоупотребляющих алкоголем и с метаболическими факторами риска [23].

Тест FPI учитывает не только рутинные биохимические показатели, но и наличие у больных хроническим гепатитом С инсулинорезистентности. В формуле используются следующие показатели: возраст, злоупотребление алкоголем в анамнезе, АСТ, холестерин, НОМА-индекс. При значении индекса менее 0,2 вероятность выраженного фиброза печени невелика, более 0,8 – вероятность высокая [12].

Рассмотренные выше тесты разработаны на основе анализа данных пациентов с хроническим гепатитом С. Они используются в клинической практике не один год и часть из них разрешена для категорий пациентов с другими заболеваниями печени, в том числе НАЖБП. Широкое распространение из этих тестов получили FIB-4, APRI [16, 22].

Разработаны другие тесты и формулы в группах пациентов с другими хроническими заболеваниями печени, общими чертами которых являются оценка не прямых маркеров фиброза и включения/исключения некоторых специфических показателей. Например, при НАЖБП для расчетных тестов используются такие данные, как наличие артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, которые являются самостоятельным патогенетическим звеном в развитии фиброза [11, 16, 18, 24].

В 2005 году Р. Angulo и соавт. [15] предложили систему оценки вероятности тяжелого фиброза печени у пациентов с НАЖБП – NAFLD Fibrosis Score (NFS), не потерявшую своей актуальности до настоящего времени. Для расчета используются показатели: пол, индекс массы тела, уровни АЛТ, АСТ, альбумина, тромбоцитов, данные о наличии или отсутствии нарушения толерантности к глюкозе/сахарного диабета.

В ходе нескольких исследований было показано, что данный тест позволяет достаточно точно выявлять пациентов с фиброзом печени, что позволяет не использовать пункционную биопсию печени в 75% случаев [16, 22, 25]. Важно отметить, что шкала NFS может прогнозировать развитие сахарного диабета и уровень смертности [22].

В 2008 году S.A. Harrison и соавт. [26] предложили систему BARD scoring для определения риска наличия продвинутых стадий фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Она включает ИМТ, данные о наличии сахарного диабета, показатели АЛТ и АСТ.

Методика The Enhanced Liver Fibrosis score (ELF) валидирована как для пациентов с хроническим гепатитом С, так и для больных НАЖБП. Рассчитывается на основании трех показателей: N-терминальный пропептид проколлагена III, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1 типа (ТИМП-1) и гиалуриновая кислота [22, 27].

Система ФиброМетр также является неинвазивным методом диагностики фиброза печени. Существует несколько разновидностей формул данного теста: отдельно для больных вирусными гепатитами, алкогольным поражением печени и НАЖБП. Преимуществом теста является то, что в его расчете используются не только сывороточные маркеры фиброза, но также пол и возраст пациента, что влияет на величину показателя фиброза [28, 29].

Отдельно следует остановиться на таком инструменте оценки фиброза печени, как ФиброМакс, который представляет собой комплекс лабораторных серологических тестов (FibroTest, ActiTest, SteatoTest, NashTest, AshTest). С его помощью на основании анализа крови по запатентованным формулам определяются степени фиброза, стеатоза печени, активность стеатогепатита, активность некровоспалительного процесса, а также наличие/отсутствие тяжелого алкогольного поражения печени. Панель ФиброМакс – это результат более чем двадцатилетнего труда профессора Т. Poynard и соавт. [30]. По последним данным на сегодня проведено уже более 2,5 миллионов тестов, более чем в 50 странах мира [31]. Для проведения исследования определяются следующие показатели: аполипопротеин А1, гаптоглобин, альфа-2-макроглобулин, АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубин, глюкоза, холестерин, триглицериды. Также учитываются пол, возраст, рост и вес пациента [32, 33].

Циркулирующие миРНК в качестве новых диагностических маркеров. Недавние исследования показали, что циркулирующие малые интерферирующие молекулы РНК (миРНК) могут служить точными маркерами для диагностики НАЖБП. С. Changzhou и соавт. [34] проанализировали мировую литературу с 2000 по 2019 год для того, чтобы оценить доказательств вероятности циркулирующих миРНК в качестве новых диагностических маркеров у пациентов с НАЖБП. МиРНК представляют собой небольшие (от 18 до 24 нуклеотидов длиной), эндогенные, некодирующие молекулы РНК. МиРНК могут действовать на посттранскрипционных уровнях, нацеливаясь на нисходящие гены и влияя на синтез белка. Кроме того,

миРНК стабильны в образцах крови и могут косвенно отражать состояние исходной ткани. Однако до сих пор нет четкого консенсуса относительно возможности циркуляции миРНК в качестве диагностических индикаторов для НАЖБП.

Циркулирующие миРНК, особенно miR-122, могут быть перспективными диагностическими биомаркерами для НАЖБП с высокой точностью, поскольку они связаны с липидным метаболизмом. Однако необходима дальнейшая работа, прежде чем устанавливать их реальную значимость в диагностике данного заболевания [34, 35].

Генетические исследования. Генетический компонент НАЖБП появился во многих исследованиях, проведенных в последние годы. Генетическая информация, полученная в результате этих исследований, помогла улучшить понимание патогенеза заболевания. Существуют доказательства связи между аллелью rs641738 C>T в локусе, содержащий 7 ген (MBOAT7) и развитием и тяжестью НАЖБП у лиц европейского происхождения. Было обнаружено, что MBOAT7 высоко экспрессируется в печени. Аллель MBOAT7 rs641738 связана с более низкой экспрессией белка в печени и изменениями в плазме фосфатидилинозитола – фосфолипидом, названным в соответствии с присоединенной к фосфатной группе инозитола, что коррелировало со снижением функции MBOAT7. Эта связь, по-видимому, опосредована изменениями в ремоделировании фосфатидилинозитола в печени [36].

Согласно исследованиям, существуют общие генетические аллели в четырех различных генах, надежно связанных с развитием и прогрессированием НАЖБП. Все эти гены кодируют белки, которые участвуют в регуляции липидного обмена в печени. Аллель P148M гена *PNPLA3* является основным общим наследственным детерминантом НАЖБП [37]. Также продолжается изучение возможности включения генетических маркеров в прогностические показатели НАЖБП и других заболеваний печени [38].

Таким образом, использование генетического исследования, направленного на выявление заболевания и вероятность прогрессирования, на сегодняшний день ограничено точностью, сопоставимой с уже существующей лабораторной диагностикой НАЖБП.

Морфологическое исследование печени. Долгое время эталонным методом диагностики было морфологическое исследование печени. Биопсия печени дает возможность выявить наличие жировой инфильтрации, признаки аутоиммунного заболевания печени, поражение протоков, достоверно определить стадию фиброза. Данный метод остается наиболее информативным в случаях, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание [39].

Для уточнения наличия неалкогольной жировой болезни печени пациентам с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом назначается пункционная биопсия печени, данный диагноз устанавливается при выявлении жировых вакуолей в гепатоцитах [39]. Для уточнения наличия стеатогепатита

показано проведение морфологического исследования, которое может подтвердить диагноз и установить стадию фиброза, степень стеатоза и гистологическую активность [16, 40].

На сегодняшний день, несмотря на ряд преимуществ, биопсия печени не может быть признана абсолютным эталоном [39, 41]. В зависимости от взятого при биопсии участка печени характер гистологических изменений при НАСГ может отличаться [39, 40].

В 2006 году R. Merriman и соавт. [42] представили интересное наблюдение: при описании биоптатов из двух различных участков печени во время проведения бариатрических операций в 50% случаев имелись различия в оценке стадии фиброза на одну и более стадию.

На практике использование пункционной биопсии печени существенно ограничено из-за ряда противопоказаний, риском осложнений и низкой мотивацией пациентов. Следовательно, проведение данного метода нецелесообразно для скрининга в группах риска, динамического мониторинга и оценки эффективности терапии, что требует более активного использования неинвазивных методов обследования. Экономически биопсия является самым дорогим методом диагностики, так как биопсия требует госпитализации пациента в стационар с последующим наблюдением в течение трех суток, участия патоморфологических служб, а также интерпретации высококвалифицированным морфологом [16, 41].

Заключение. Подводя итоги по вопросам диагностики НАЖБП, важно отметить, что нынешние диагностические алгоритмы не обеспечивают в полной мере существующую на сегодняшний день потребность. Инвазивная диагностика, такая как биопсия печени, не удовлетворяет требованиям безопасности, часто отвергается пациентами по причине болезненности и страха перед осложнениями, а также необходимостью госпитализации в стационар [16, 43].

Неинвазивные методы диагностики продолжают совершенствоваться и представляют собой огромный интерес с практической точки зрения. На данный момент времени, несмотря на достаточно эффективные инструментальные исследования и серологические панели, достаточную диагностическую точность можно достичь только при условии их совместного использования [9, 23, 44].

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1-3, 6, 8-23, 25-42, 44 с.м. REFERENCES)

4. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Разработаны РНМОТ и НОГР [Электронный ресурс]; *Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации*. 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (дата обращения: 16.05.2023).
5. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К.Л., Оковитый С. В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021; 185(1):4–52.

- DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
7. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е. Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. *Русский медицинский журнал*. 2010; 18 (28):1742-8.
 24. Полухина А. В., Винницкая Е. В., Хайменова Т. Ю., Сандлер Ю. Г. Неалкогольный стеатогепатит: проблема своевременной диагностики. *Гастроэнтерология* (Приложение к журналу *Consilium Medicum*). 2018; 1:23–9. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.23-29.
 43. Винницкая Е. В., Кейян В. А. Пути повышения качества диагностики и лечения заболеваний печени с применением неинвазивных диагностических методов. Опыт Московского клинического научного центра им. А.С. Логинова ДЗМ. *Московская медицина*. 2017; S2: 45.
 - based biomarkers. *J. Hepatol*. 2018; 68 (2):305-15. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.013.
 14. Adams L.A., Bursara M., Rossi E., DeBoer B., Speers D., George J. et al. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin. Chem*. 2005; 51(10):1867-73. DOI: 10.1373/clinchem.2005.048389.
 15. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-54. DOI: 10.1002/hep.21496.
 16. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American association for the study of liver diseases, American college of gastroenterology, and the American gastroenterological association. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107(6):811-26. DOI: 10.1038/ajg.2012.128.
 17. Curry M.P., Afdhal N.H. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis: overview of serologic and radiographic tests. In: Robson K., ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate; 2020.
 18. Tsai E., Lee T.P. Diagnosis and Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver disease/nonalcoholic steatohepatitis, including noninvasive biomarkers and transient elastography. *Clin. Liver. Dis*. 2018; 22(1):73-92. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.004.
 19. Koda M., Matunaga Y., Kawakami M., Kishimoto Y., Suou T., Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2007; 45(2):297-306. DOI: 10.1002/hep.21520.
 20. Güzelbulut F., Çetinkaya Z.A., Sezıklı M., Yaşar B., Ozkara S., Övünç A.O. AST-platelet ratio index, Forns index and FIB-4 in the prediction of significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Turk. J. Gastroenterol*. 2011; 22(3): 279-85. DOI: 10.4318/tjg.2011.0213.
 21. Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S. et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003; 38(2):518-26. DOI: 10.1053/jhep.2003.50346.
 22. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obesity facts*. 2016; 9(2):65–90.
 23. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Journal of Hepatology*. 2021;1–31.
 24. Polukhina A. V., Vinnitskaya E. V., Khaimenova T.Y., Sandler J.G. Nonalcoholic steatohepatitis: the problem of timely diagnosis. *Gastroenterologiya* (Suppl. *Consilium Medicum*). 2018; 1:23–9. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.23-29. (in Russian)
 25. Tapper E.B., Lok A.S. Use of Liver Imaging and Biopsy in Clinical Practice. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377 (8):756-68. DOI: 10.1056/NEJMra1610570.
 26. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57(10):1441-7. DOI: 10.1136/gut.2007.146019.
 27. Day J.W., Rosenberg W.M. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. *Br. J. Hosp. Med. (Lond)*. 2018; 79(12):694-9. DOI: 10.12968/hmed.2018.79.12.694.
 28. Guillaume M., Moal V., Delabaudiere C. Zuberbuhler F., Robic M.A., Lannes A. et al. Direct comparison of the specialised blood fibrosis tests FibroMeterV2G and Enhanced Liver Fibrosis score in patients with non-alcoholic fatty liver disease from tertiary care centres. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2019; 50(11-12):1214-22. DOI: 10.1111/apt.15529.
 29. Zhou J., Liu J., Sheng H., You N., Chen J., Mi X. et al. Chinese NAFLD Clinical Research Network (CNAFLD CRN). Haptoglobin

REFERENCES

1. Fabregat I., Caballero-Díaz D. Transforming Growth Factor- β -Induced Cell Plasticity in Liver Fibrosis and Hepatocarcinogenesis. *Frontiers in oncology*. 2018; 8: 357. DOI: 10.3389/fonc.2018.00357.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018; 392 (10159): 1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
3. Loomba R., Adams L.A. The 20% Rule of NASH Progression: The Natural History of Advanced Fibrosis and Cirrhosis Caused by NASH. *Hepatology*. 2019; 70(6): 1885-8. DOI: 10.1002/hep.30946.
4. Nonalcoholic fatty liver disease in adults. Clinical guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Developed by Russian Scientific Medical Society of Therapists and Scientific Society of Gastroenterologists of Russia; 2022. (in Russian)
5. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raykhel'son K.L., Okovityy S. V., Drapkina O.M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Guidelines for general practitioners, third version. *Ekspieriment'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 185(1):4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian)
6. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2011; 34(3):274-85. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
7. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A., Vorobeyev A.V., Nikonov E.L., Ivashkin V.T. Nonalcoholic fatty liver disease in the clinic of internal medicine. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 18 (28):1742-8. (in Russian)
8. Lee D.H. Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinology and Metabolism*. 2020; 35(2):243-59. DOI: 10.3803/EnM.2020.35.2.243.
9. Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R. Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1264-81. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
10. Cordie A., Salama A., El-Sharkawy M., El-Nahaas S.M., Khairy M., Elsharkawy A. et al. Comparing the efficiency of Fib-4, Egyp-score, APRI, and GUCI in liver fibrosis staging in Egyptians with chronic hepatitis C. *J. Med. Virol*. 2018; 90(6):1106-11. DOI: 10.1002/jmv.25064.
11. Patel K., Sebastiani G. Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis. *JHEP Rep*. 2020; 2(2):100067. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100067.
12. Sud A., Hui J.M., Farrell G.C., Bandara P., Kench J.G., Fung C. et al. Improved prediction of fibrosis in chronic hepatitis C using measures of insulin resistance in a probability index. *Hepatology*. 2004; 39(5):1239-47. DOI: 10.1002/hep.20207.
13. Vilar-Gomez E., Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-

- 2-2 Genotype is Associated with More Advanced Disease in Subjects with Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Retrospective Study. *Adv. Ther.* 2019; 36(4):880-95. DOI: 10.1007/s12325-019-00902-z.
30. Poynard T., Munteanu M., Charlotte F., Perazzo H., Ngo Y., Deckmyn O. et al. FLIP Consortium, the FibroFrance-CPAM Group, the FibroFrance-Obese Group. Diagnostic performance of a new noninvasive test for nonalcoholic steatohepatitis using a simplified histological reference. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30(5): 569-77. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001064.
 31. Naveau S., Poynard T., Benattar C., Bedossa P., Chaput J.C. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39(11):2426-32. DOI: 10.1007/BF02087661.
 32. Bril F., McPhaul M.J., Caulfield M.P., Castille J.M., Poynard T., Soldevila-Pico C. et al. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Investig. Med.* 2019; 67(2):303-11. DOI: 10.1136/jim-2018-000864.
 33. Vali Y., Lee J., Boursier J., Spijker R., Verheij J., Brosnan M.J. et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2021; 10(11):2415. DOI: 10.3390/jcm10112415.
 34. Cai C., Lin Y., Yu C. Circulating miRNAs as novel diagnostic biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 2019:2096161. DOI: 10.1155/2019/2096161.
 35. Chen L., Brenner D.A., Kisseleva T. Combatting fibrosis: Exosome-based therapies in the regression of liver fibrosis. *Hepatol. Commun.* 2019; 3:180-92.
 36. Mancina R., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R. et al. The MBOAT7-TMC4 variant rs641738 increases risk of nonalcoholic fatty liver disease in individuals of european descent. *Gastroenterology.* 2016; 150:1219-30.
 37. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH. *J. Hepatol.* 2018; 68:268-79.
 38. Eslam M., Hashem A.M., Romero-Gomez M., Berg T. Dore G.J., Mangia A. et al. FibroGene a gene-based model for staging liver fibrosis. *J. Hepatol.* 2016; 64: 390-8.
 39. Gunn N.T., Shiffman M.L. The Use of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease: when to biopsy and in whom. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(1):109-19. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.006.
 40. Makri E., Goulas A., Polyzos S.A. Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and emerging treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Arch. Med. Res.* 2021; 52(1): 25-37. DOI: 10.1016/j.arcmed.2020.11.010.
 41. Arab J.P., Barrera F., Arrese M. The evolving role of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2018; 17(6):899-902. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7188.
 42. Merriman R.B., Ferrell L.D., Patti M.G., Weston S.R., Pabst M.S., Aouizerat B.E. et al. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2006; 44(4):874-80. DOI: 10.1002/hep.21346.
 43. Vinnitskaya E.V., Keyan V.A. Ways to improve the quality of diagnosis and treatment of liver diseases using noninvasive diagnostic methods. Experience of A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center. *Moskovskaya meditsina.* 2017; S2:45. (in Russian)
 44. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2020; 26(2):128-41. DOI: 10.3350/cmh.2019.0001n.