



Возможности и недостатки современных неинвазивных методов диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Каршина О.О., Сабиров И.С.

ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина
(ул. Киевская, д. 44, г. Бишкек, 720000, Кыргызстан)

Для цитирования: Каршина О.О., Сабиров И.С. Возможности и недостатки современных неинвазивных методов диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(10): 162–170. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-162-170

✉ Для переписки:

**Каршина Олеся
Олеговна**
karshinapoliklinika
@mail.ru

Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапия № 2, специальности «Лечебное дело»

Сабиров Ибрагим Самижонович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапия № 2, специальности «Лечебное дело»

Резюме

Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени представляет собой широко распространенное заболевание, частота которого увеличивается по всему миру и стала одной из ведущих причин терминальных стадий заболеваний печени и гепатоцеллюлярной карциномы с повышенной заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью, и в целом.

Новый термин, жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией, имеет набор положительных диагностических критериев и, как было показано, имеет большую клиническую полезность. На данный момент не существует стандартизированных универсальных методов скрининга стеатоза печени, несмотря на то, что данное заболевание оказывает значительное воздействие на здоровье. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь охватывает широкий спектр состояний, от простого стеатоза и стеатогепатита до фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы. Она также сопровождается многочисленными внепеченочными проявлениями, такими как сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные новообразования вне печени, а также когнитивные и респираторные изменения. Учитывая обширные целевые органы поражения и высокую распространенность заболевания, критически важно своевременно выявлять людей с высоким риском метаболической дисфункции. Биопсия печени до настоящего времени считалась эталонным методом оценки стадии стеатоза и фиброза печени. Учитывая ограничения биопсии для широкомасштабного скрининга, неинвазивные тесты для оценки стадии стеатоза и фиброза, включая алгоритмы на основе сыворотки и методы, основанные на ультразвуке и магнитно-резонансной томографии, будут играть все возрастающую роль в ведении пациентов с МАЖБП.

В данной статье представлен обзор научных данных посвященных неинвазивным диагностическим возможностям используемых в клинической практике для выявления стеатоза печени.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неинвазивные методы диагностики, пожилой и старческий возраст, стеатоз печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: NJPIKA





Possibilities and disadvantages of modern non-invasive methods of diagnostics of metabolic-associated fatty liver disease

O.O. Karshina, I.S. Sabirov

Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin (44, Kyiv Str., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan)

For citation: Karshina O.O., Sabirov I.S. Possibilities and disadvantages of modern non-invasive methods of diagnostics of metabolic-associated fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(10): 162–170. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-230-10-162-170

✉ **Corresponding author:**

Olesia O. Karshina

karshinapoliklinika

@mail.ru

Olesia O. Karshina, PhD student, Department of therapy № 2, specialty "General Medicine", ORCID: 0009–0008–9077–7679

Ibragim S. Sabirov, MD, professor, Head Department of therapy № 2, specialty "General Medicine", ORCID: 0000–0002–8387–5800

Summary

Metabolic-associated fatty liver disease is a widespread disease whose incidence is increasing worldwide and has become one of the leading causes of terminal stages of liver disease and hepatocellular carcinoma with increased liver-related morbidity and mortality and overall. The new term, fatty liver disease associated with metabolic dysfunction, has a set of positive diagnostic criteria and has been shown to have great clinical utility. Currently, there are no standardized universal screening methods for liver steatosis, despite the fact that this disease has a significant impact on health. Metabolic-associated fatty disease encompasses a wide range of conditions, from simple steatosis and steatohepatitis to fibrosis and hepatocellular carcinoma. It is also accompanied by numerous extrahepatic manifestations such as cardiovascular disease, malignancies outside the liver, and cognitive and respiratory changes. Given the extensive target organs affected and the high prevalence of the disease, it is critical to timely identify individuals at high risk of metabolic dysfunction. Liver biopsy has so far been considered the reference method for assessing the stage of hepatic steatosis and fibrosis. Given the limitations of biopsy for large-scale screening, non-invasive tests to assess the stage of steatosis and fibrosis, including serum-based algorithms and methods based on ultrasound and magnetic resonance imaging, will play an increasing role in the management of patients with MAFLD. This article presents a review of the scientific evidence on non-invasive diagnostic options used in clinical practice to detect hepatic steatosis.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, noninvasive diagnostic methods, elderly and senile age, liver steatosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой растущую проблему общественного здравоохранения, в том числе и для людей старших возрастных групп. Это состояние характеризуется накоплением жира в печени, и тесно связано с метаболическими расстройствами, такими как ожирение, сахарный диабет (СД) 2 типа и гиперлипидемия. Согласно последним эпидемиологическим исследованиям, распространенность МАЗБП среди людей старшего поколения постоянно возрастает, что обусловлено увеличением числа факторов риска, таких как инсулиновая резистентность (ИР), хроническое воспаление и измененные метаболические процессы, характерные для старения, кроме того данная патология большей степени способствует развитию терминальной стадии заболевания печени – цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [1, 2]. Учитывая связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с сердечно-метаболическими

заболеваниями и факторами риска, экспертная группа в 2020 году предложила обновить номенклатуру НАЖБП до жировой болезни печени, связанной с метаболической дисфункцией (МАЗБП) [3].

В этом обзоре, посвященном неинвазивной диагностике НАЖБП, включенные исследования были основаны на термине «НАЖБП», если не указано иное. Мы считаем, что исследования неинвазивных тестов при НАЖБП показали бы аналогичные результаты при применении термина «МАЗБП», поскольку большинство пациентов, которые соответствовали критериям НАЖБП, соответствовали бы критериям МАЗБП. Неинвазивные методы диагностики стеатоза печени включают расчетные формулы, он-лайн калькуляторы, которые широко представлены в свободном доступе, ультразвуковую диагностику, и биохимические маркеры, которые помогают в скрининге и оценке степени стеатоза, воспаления печени без необходимости проведения инвазивных процедур. Эти технологии

основываются на принципах оценки тканевых свойств и биохимических показателей, что позволяет проводить диагностику с высокой точностью и минимальными рисками для пациента.

Цель данной статьи – рассмотреть современные неинвазивные подходы к диагностике МАЖБП используемые у взрослого населения, а также у людей пожилого возраста. Мы проанализировали

используемые в настоящее время методы диагностики, их преимущества и ограничения, а также обсудим их клиническое значение. Настоящий обзор будет полезен специалистам в области внутренних болезней, гастроэнтерологии, гериатрии и эндокринологии, а также всем заинтересованным в вопросах ранней диагностики и эффективного управления МАЖБП, в том числе и у людей пожилого и старческого возраста.

Рутинные подходы к диагностике стеатоза печени и их недостатки

Группа международных экспертов в 2020 г. которая предложила альтернативный подход, то есть “положительные критерии” для диагностики заболевания печени, связанного с метаболическим синдромом, а также предложила название «жировая болезнь печени, связанная с метаболической дисфункцией» (МАЖБП) [4]. Критерии основаны на признаках стеатоза печени (выявляемых либо методами визуализации, биомаркерами крови, либо гистологией печени), в дополнение к одному из следующих трех критериев, а именно избыточной массе тела (ИМТ) / ожирению, наличию СД 2 типа или признакам нарушения метаболической регуляции. В отличие от НАЖБП, МАЖБП может сосуществовать с другими хроническими заболеваниями печени, например, вирусным гепатитом или заболеваниями печени, связанными с алкоголем. Диагностика МАЖБП признает также, что у многих пациентов как метаболические, так и связанные с алкоголем, компоненты способствуют повреждению печени и данное состояние основано на наличии метаболической дисфункции, а не на отсутствии других заболеваний печени [5]. Как и при НАЖБП и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), спектр заболеваний МАЖБП представляет собой сложные процессы от простого стеатоза печени до метаболически связанного стеатогепатита (МАСГ), который может прогрессировать до фиброза, приводящего в запущенных случаях к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. Понимание динамического прогрессирования стеатоза печени имеет первостепенное значение для оптимизации ведения пациентов. Это побудило к разработке многочисленных неинвазивных оценок и сывороточных биомаркеров для диагностики различных основных патологий (например, стеатоза, стеатогепатита и фиброза). Вопреки предыдущим предположениям, по мнению авторов Bassal T. et al. (2022) прогрессирование МАЖБП может протекать по нелинейной схеме, что бросает вызов общепринятому мнению о том, что лишь у небольшого процента пациентов со стеатозом может развиваться стеатогепатит или цирроз печени и терминальная стадия заболевания печени [6]. Современные знания о МАЖБП указывают на более сложную реальность, когда заболевание может прогрессировать, регрессировать или оставаться стабильным [7]. Таким образом, выявление пациентов со стеатозом печени, прогрессирующим стеатогепатитом или фиброзом становится решающим, учитывая глубокое влияние фиброза на исходы, связанные с печенью, такие как прогрессирование до цирроза и общая смертность.

Клиническое проявление НАЖБП не обладает специфическими характеристиками. На протяжении длительного времени заболевание может протекать без явных симптомов или проявляться лишь незначительными изменениями, которые не всегда отражают фактическое состояние здоровья пациента. В большинстве случаев наблюдаются общие клинические симптомы, выраженность которых может варьировать. В 75% случаев стеатоз печени сопровождается изолированным астеническим синдромом. До 30% пациентов сообщают о болях и дискомфорте в правом подреберье, возникающие после еды [8]. Биохимические лабораторные показатели также не обладают высокой спецификой и не могут предоставить полную информацию о стадии заболевания. В некоторых случаях могут быть выявлены признаки цитолиза и холестаза. Основная задача врача при МАЖБП заключается в своевременном выявлении заболевания и определении стадии фиброза с целью предотвращения прогрессирования стеатоза. Для этой цели эффективен высокоинформативный метод пункционной биопсии, который является «золотым стандартом» диагностики стеатоза печени, однако это сопряжено с рисками и неудобствами для пациента [9]. Более того, гистологическое исследование ткани печени позволяет оценить наличие стеатогепатита с прогрессирующим фиброзом или без него. Однако забор биопсии печени составляет лишь приблизительно 1/50 000 объема органа и имеет свои собственные ограничения, такие как высокая стоимость, ошибки отбора проб из-за неадекватного сбора образца и неправильное представление, вариабельность наблюдения и риск нежелательных явлений, что делает данный метод диагностики стеатоза печени непригодным для крупномасштабного скрининга [10]. Поэтому в последние годы наблюдается значительный интерес к разработке и внедрению простых, легкодоступных неинвазивных методов диагностики, которые могли бы предложить более безопасные и удобные альтернативы традиционным подходам. Неинвазивные маркеры помогают на уровне первичной медицинской помощи оценить риск развития стеатоза печени у пациентов с высоким метаболическим риском, а на вторичном и третичном уровнях – выявить пациентов с неблагоприятным прогнозом (например, НАСГ/МАСГ), отслеживать прогрессирование заболевания (фиброз) и оценивать эффективность лечения. Это позволит снизить необходимость проведения биопсии печени [11].

Неинвазивные методы диагностики стеатоза печени

Для определения групп риска возникновения стеатоза печени рекомендуется использовать индекс стеатоза (St-index) как неинвазивный метод скрининга для оценки риска стеатоза печени. Индекс стеатоза (St-index) был создан российскими исследователями на основе данных исследования DIREG2 [12]. Для расчета этого индекса необходимы следующие параметры о пациенте: возраст, СД 2 типа, соотношение обхвата талии (ОТ) (см) к росту (см). Значения: $Y > 0.405$ указывают на высокий риск стеатоза (специфичность=91.4%), а $Y < -0.847$ – на низкий риск стеатоза (чувствительность=93.8%). Маев И. и соавторы (2020) отмечают, что St-индекс не может окончательно подтвердить диагноз стеатоза, но может помочь заподозрить его и предоставить врачам практический инструмент для выявления пациентов, нуждающихся в дополнительном исследовании [12]. Применение такого инструмента в клинической практике может быть более эффективным, так как некоторые пациенты, могут не соглашаться оплачивать диагностические тесты при бессимптомных состояниях. Кроме того, было обнаружено, что многомерные регрессионные модели в подгруппах пациентов в возрасте ≥ 12 и < 18 лет, а также у лиц с ИМТ $< 25,0 \text{ кг/м}^2$ (подгруппы, где ассоциированные факторы имели наибольшее влияние) продемонстрировали более точный AUROC (Area Under The ROC Curve). Новая шкала стеатоза (St-индекс) предоставляет врачам неинвазивные средства диагностики НАЖБП в обычной клинической практике и может помочь в раннем выявлении пациентов, которым требуется направление для диагностической верификации стеатоза и дальнейшего тестирования на воспаление [12].

Индекс ожирения печени (FLI), разработан итальянскими исследователями Bedogni G. et al. (2006) данный метод может быть использован скрининга при расчете вероятности жировой дистрофии печени. Данный метод представляет собой алгоритм измерения уровня триглицеридов (ТГ) и гамма-глутамилтранспептидазы в (ГГТ) крови, ИМТ и ОТ [13]. FLI может варьироваться от 0 до 100. FLI < 30 с высокой вероятностью исключает жировое перерождение печени, FLI > 60 – указывает на наличие его (стеатоза печени). FLI прост в расчете и относительно недорог, поскольку использует параметры, которые обычно собираются во время рутинного клинического обследования. Также результаты многочисленных исследований показывают способность FLI выявлять пациентов с кардиометаболическим риском, например FLI > 60 способен выявлять риск развития атеросклероза и эндотелиальной дисфункции, как на субклинической стадии, так и в качестве явного заболевания [14, 15, 16], а также для выявления случаев развития СД [17] и хронической болезни почек [18]. Следует отметить по данным Huang X. et al. (2015) при применении данного индекса у пожилых пациентов он имел чувствительность 80% и специфичность 72% для диагностики НАЖБП [19]. В исследование Han A. et al. (2022) был проведен анализ диагностических возможностей пяти широко известных индексов стеатоза у лиц с КТ-диагностированным

МАЖБП [20]. Из пяти индексов FLI был лучшим для прогнозирования МАЖБП, с самым высоким AUROC (0,791). Чувствительность и специфичность FLI для диагностики МАЖБП составили 70,9%. Оптимальное пороговое значение составило 29,9. FLI является полезным суррогатным индексом для скрининга МАЖБП в клинической практике [20]. Однако недавний метаанализ диагностических характеристик FLI, проведенный Castellana M. et al (2021) показал, что данный индекс может стратифицировать только риск жировой болезни печени, но не является надежным инструментом для диагностики или исключения стеатоза печени [21]. По данным Fedchuk L. et al. (2014) FLI также слабо отличает стеатоз средней и тяжелой степени от стеатоза легкой степени [22]. Таким образом, индекс FLI может использоваться не только для стратификации риска МАЖБП, но и для выявления лиц с более высоким риском метаболических нарушений, лежащих в основе повышенного риска сердечно-сосудистых событий, отбирая тех, кому необходимо улучшить свой образ жизни и, возможно, направить к специалисту для дальнейшего обследования. Использование данного индекса может быть более широким, т.е. не только в центрах первичной, но и вторичной и третичной медицинской помощи.

Другой моделью оценки стеатоза является индекс HSI (англ. **Hepatic steatosis index**) который был предложен и разработан Lee J. et al. в 2010 г в Южной Корее [23]. HSI представляет собой панель биомаркеров, состоящую из ИМТ, СД и соотношения аланинтрансаминазы (АЛТ) / аспартаттрансаминазы (АСТ), рассчитываемый по формуле: $HSI = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) $+ 2$ (если имеется СД). Пороговое значение HSI $> 36,0$ показывает наличие стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [24]. Более того автор Han A. et al. (2022) подчеркивает, что HSI был также подтвержден при МАЖБП, который диагностирован с помощью компьютерной томографии, с более высокой чувствительностью (72%) [20]. Следует отметить исследование, проведенное Koot B. et al. (2013) которое показало, что оценка HSI демонстрирует снижение точности у детей которые страдали ожирением (AUROC составляет 0,67, чувствительность 67% и специфичность 62% [25]. Кроме того, исследование Fedchuk L. et al. (2014) продемонстрировало, как и FLI, HSI плохо отличает стеатоз средней и тяжелой степени от легкого стеатоза [22].

СтеатоТест. SteatoTest – разработанный Poynard T. et al. в 2005 году, был одним из первых неинвазивных методов, разработанных и валидированных для диагностики стеатоза печени [26]. Стеатотест, который является запатентованным тестом, включает 12 параметров, а именно АЛТ, $\alpha 2$ -макроглобулин (A2M), аполипопротеин А-I (ApoA1), гаптоглобин, общий билирубин, ГГТ, холестерин, ТГ, глюкозу, возраст, пол и ИМТ. Для всех обследованных групп пациентов СтеатоТест показал AUROC 0,80 для прогнозирования содержания

жира в печени > 5% при пороговом значении > 0,3, чувствительность составила 90% и специфичность 54%. Однако, в этом исследовании Poynard T. et al. (2005) было несколько ограничений, которые ограничивают применимость представленных результатов, в частности тот факт, что пациенты с НАЖБП не оценивались как независимая подгруппа, и что все пациенты оценивались либо с помощью ГГТ и АЛТ, либо с помощью ультразвука, либо с помощью комбинации того и другого, что вносит значительную вариабельность [26]. СтеатоТест был валидирован среди пациентов с НАЖБП в исследовании Poynard T. et al. (2012) подтвержденных биопсией, и коррелировал с гистологической стадией стеатоза [27]. По данным доступной научной литературы, СтеатоТест не был валидирован ни в одной когорте у лиц пожилого и старческого возраста с МАЖБП. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для валидации СтеатоТест для дифференциации лиц с МАЖБП молодых, среднего и старших возрастных групп.

Одним из неинвазивных тестов оценки стеатоза печени является **тест NLFS (NAFLD liver fat score)**. NLFS был разработан в 2009 г. Kotronen A. et al., который показал высочайшую чувствительность и специфичность в 95%, что было выше по сравнению с другими показателями, такими как показатель FIB-4, показатель активности печени НАЖБП (NAS), СтеатоТест и FLI [28]. В шкале оценки NLFS для расчета используют данные о наличии или отсутствии метаболического синдрома, СД 2 типа, уровень инсулина сыворотки крови натощак, АСТ и АЛТ, который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 \times \text{СД 2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$. Этот показатель может быть рассчитан с помощью представленного в интернете калькулятора: <https://www.mdapp.co/non-alcoholic-fatty-liverdisease-liver-fat-score-nafl-d-lfs-calculator-358/>. По результатам теста: NLFS > -0,640 свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86. Также данный тест NLFS помогает дифференцировать легкий или умеренный/тяжелый стеатоз: 1) стеатоз легкой степени тяжести: от > -0,64 до < 0,16 балла, что указывает на стеатоз в 5–33% гепатоцитов. 2) умеренный / тяжелый стеатоз: $\geq 0,16$, что указывает на стеатоз в 33–66% гепатоцитов. Тем не менее, эта оценка плохо подходит для количественной оценки стеатоза, поскольку ее AUROC для прогнозирования > 33% случаев стеатоза, значительно снижается и составляет 0,72 [22]. Исследование Konegi K. et al. проведенное в 2022 г. продемонстрировало лучшую диагностическую ценность с чувствительностью и специфичностью 95%, что подтвердило предыдущие результаты [29]. Более того в исследование Wang J. et al. (2021) данный тест показал положительную корреляцию с частотой и смертностью сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются исходами, тесно связанными с метаболическим синдромом и СД 2 типа [30]. Несмотря на надежность и простоту использования этого показателя, его практическая полезность в клинических условиях ограничена необходимостью измерения уровня инсулина

в сыворотке крови натощак и связанными с этим экономическими соображениями и рентабельностью, относящимися к рутинному тестированию.

Индекс Чжэцзянского университета (ZJU) был разработан в Китае в 2015 году и состоит из ИМТ, уровня глюкозы в плазме натощак, ТГ и соотношения АЛТ к АСТ [31]. При значении < 32,0 индекс ZJU может исключить НАЖБП с чувствительностью 92,2%, а при значении > 38,0 индекс ZJU может выявить НАЖБП со специфичностью 93,4%. У пациентов с биопсией печени индекс ZJU позволяет с хорошей точностью выявлять стеатоз, при этом AUROC равен 0,896. Это исследование показало, что индекс ZJU является полезной моделью для выявления НАЖБП у местных врачей в Китае [31].

Индекс висцерального ожирения (VAI) был разработан в Италии в 2010 году и состоит из ОТ, ИМТ, ТГ и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Это косвенно указывает на функцию висцерального жира и тесно связано с кардиометаболическим риском [32]. Недавний систематический обзор и мета анализ, проведенный Ismaiel A. et al. (2021) позволил авторам сделать вывод, что индекс VAI обеспечивает достаточную точность диагностики НАЖБП у взрослых с AUROC 0,77 [33]. При непосредственном сравнении в исследовании Fedchuk L. et al. (2014) с FLI, HSI и NLFS и использованием биопсии печени в качестве эталона, VAI показал наилучшие результаты в выявлении наличия стеатоза печени с показателем AUROC 0,92 [22]. Исследования показывают, что висцеральное ожирение связано с высоким риском осложнений у пожилых людей, включая снижение физической активности, ухудшение когнитивных функций и более высокую заболеваемость. Поэтому мониторинг и управление висцеральным жиром могут иметь важное значение для поддержания здоровья в старшем возрасте. Недавний метаанализ Yi X. et al. (2022) показал, что VAI является независимым прогностическим фактором при диагностике МАЖБП и может быть полезен при выявлении данной патологии. Значение VAI > 2,33 предполагает, что у пациентов высока вероятность наличия МАЖБП [34].

В недавнем исследовании Han A. и Lee H. в 2022 г. где были проанализированы диагностические возможности пяти широко известных индексов стеатоза: FLI, HSI, продукт накопления липидов (LAP), VAI и индекс ZJU для КТ-диагностированного МАЖБП [20]. Показатели каждого индекса оценивались в зависимости от возрастной группы. Значения HSI по шкале AUROC составили 0,862 и 0,748 для лиц в возрасте ≤ 40 лет и > 60 лет соответственно. HSI показал лучшие значения AUROC, за которыми следует FLI. Напротив, FLI показал лучшие результаты, чем HSI, в популяции в возрасте 41–60 лет. В возрастном анализе FLI показал самое высокое значение AUROC 0,849 в популяции в возрасте 41–50 лет, в то время как HSI показал самое высокое значение AUROC 0,862 у лиц в возрасте ≤ 40 лет. По всем пяти показателям значения AUROC имели тенденцию к снижению у лиц в возрасте > 50 лет по сравнению с таковыми в других возрастных группах. В частности, VAI и ZJU были ниже в популяции старше 60 лет, чем в других

возрастных группах, с прогностическими значениями 0,628–0,667 [20].

Однако ни один из биомаркеров стеатоза не смог продемонстрировать достаточную способность количественно определять стеатоз и различать умеренный и тяжелый стеатоз, что было объяснено смешением степени воспаления и фиброза. Используя модель машинного обучения и протонную магнитно-резонансную спектроскопию (1H-MRS) в качестве эталонного стандарта, Yip T. et al. (2017) разработали новую систему оценки, основанную на лабораторных параметрах (называемую NAFLD Ridge Score), чтобы исключить жировую болезнь печени на популяционном уровне. Общая точность шкалы NAFLD Ridge Score достигла 87% при значении AUROC 0,87–0,88 [35]. В целом, показатели на основе анализа крови, использующие простые, недорогие и легкодоступные параметры, играют важную роль в эпидемиологических исследованиях, где проведение визуализирующих тестов было бы более сложным. В настоящее время не существует рекомендаций для пожилых людей относительно скрининга и диагностики стеатоза печени.

Визуализация. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование следует использовать в качестве основного метода визуализации у пациентов с подозрением на жировую дистрофию печени. Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (2016) простым и доступным методом идентификации стеатоза является метод лучевой диагностики методом ультразвукового исследования (УЗИ) [11]. Основным признаком стеатоза является повышенная эхогенность паренхимы печени. Классификация стеатоза обычно оценивается следующим образом: 0 степень: нормальная эхогенность правой доли печени по сравнению с корой правой почки; 1 степень: незначительное, диффузное усиление тонких эхо-сигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией диафрагмы и границ внутривнутрипеченочных сосудов; 2 степень: умеренное, диффузное усиление тонких эхо-сигналов при незначительно нарушенной визуализации внутривнутрипеченочных сосудов и диафрагмы; 3 степень: выраженное усиление тонких эхо-сигналов при плохой или отсутствующей визуализации печени, границы внутривнутрипеченочных сосудов, диафрагма и правая доля печени [36]. Чувствительность ультразвукового исследования в режиме В для выявления стеатоза печени варьируется в пределах 53–76%, специфичность – в пределах 76–93%. При наличии сонографических критериев стеатоза более высокой степени, вероятность наличия стеатоза печени составляет почти 100%. Мета-анализ Hernaez R. et al. (2011) продемонстрировал, что по сравнению с гистологическим исследованием УЗИ имело объединенную чувствительность 85% и специфичность 94% в отношении стеатоза средней и тяжелой степени тяжести [37]. С другой стороны, по данным Chalasani N. et al. (2018) ограничения чувствительности метода является наличие стеатоза <20% [38] или стеатоз печени у лиц с морбидным ожирением [22]. Кроме того, на точность УЗИ для оценки стеатоза печени влияет наличие выраженного фиброза. В исследование

De Lucia Rolfe E. et al. (2018) достоверность метода УЗИ у пожилых людей у 18 участников (25%) уровень жира в печени, измеренный с помощью MRS (магнитно-резонансной спектроскопией), соответствовал диагнозу стеатоза [39]. Чувствительность и специфичность ультразвукового исследования в диагностике стеатоза печени (легкая / умеренная / тяжелая по сравнению с нормой) составили 96% (95% ДИ: 87–99,6%) и 94% (95% ДИ: 73–100%) соответственно, хотя наблюдалось совпадение показателей MRS содержания жира в печени между категориями ультразвукового исследования. Ультразвук является достоверным методом выявления наличия или отсутствия стеатоза печени также и у пожилых людей и может использоваться в качестве альтернативного инструмента, как в клинических, так и в эпидемиологических исследованиях, когда другие методы визуализации невозможны.

Компьютерная томография (КТ). С 1970 года в клиниках применяется компьютерная томография (КТ) для оценки степени жировой дистрофии печени. Этот метод основан на принципе, что ослабление функции печени обратно пропорционально количеству жира в печени. В норме значение ослабления в печени составляет 50–65 единиц, что на 8–10 единиц больше, чем в селезенке. Однако при жировой инфильтрации значение ослабления может снизиться менее чем 40 единиц. По данным Park S. et al. (2006) неинвазивная КТ превосходит другие методы в оценке степени жировой болезни печени, достигая 100% специфичности и 82% чувствительности при диагностике более высоких (>30%) степеней стеатоза. [40]. Однако, как и при ультразвуковом исследовании, компьютерная томография обладает ограниченной чувствительностью при выявлении легкого стеатоза (<30% жира в печени), а также ограничена радиационным воздействием. Исследование Pickhardt P. et al. (2018) показало, что оценка и количественное определение стеатоза печени на КТ хорошо зарекомендовали себя [41] и позволяют проводить многостороннюю оценку стеатоза печени на КТ в сочетании с оценкой фиброза в том числе и у людей пожилого возраста. Таким образом, несмотря на высокую специфичность и определенные преимущества КТ в оценке жировой инфильтрации печени, её радиационное воздействие, ограниченная чувствительность к легкому стеатозу и высокая стоимость делают её менее подходящей для использования в качестве основного метода диагностики жировой дистрофии печени.

Методы, основанные на магнитно-резонансной томографии. Методы, основанные на магнитно-резонансной томографии (МРТ), используются для определения стеатоза печени. МРТ определяет стеатоз по изменениям в интенсивности сигнала на МРТ с противоположной фазой или насыщением жира [42]. Исследование Dulai P. et al. (2016), где МРТ демонстрирует чувствительность 80% и специфичность 95% при диагностике стеатоза печени умеренной и тяжелой степени, а также чувствительность 85% и специфичность 100% при выявлении легкого стеатоза. МРТ с определением протонной плотности фракции жира в печени

(MRI-PDFF) является надежным, неинвазивным и перспективным методом оценки стеатоза печени, основанным на МРТ [43]. Для количественной оценки стеатоза используются видимые на МРТ протоны, которые связываются с жиром в печени. Исследование Tang A. et al. (2013) показало, что MRI-PDFF достоверно коррелирует с гистологической степенью стеатоза, независимо от возраста, пола и других параметров [44]. Согласно текущему руководству EASL (Европейской ассоциации по изучению печени), магнитно-резонансная томография (МРТ) с использованием фракции жира протонной плотности (PDFF) в настоящее время считается эквивалентной биопсии для определения степени жировой прослойки печени [11]. Тем не менее, из-за высокой стоимости и продолжительности процедуры этот метод редко применяется в клинической практике.

Таким образом, выбор метода диагностики должен учитывать как диагностическую точность, так и практические аспекты, включая доступность и стоимость, чтобы обеспечить наиболее эффективную оценку степени стеатоза печени в зависимости от клинической ситуации.

Неинвазивная оценка НАСГ/МАСГ. Для оценки стеатогепатита исследуются различные биомаркеры, среди которых наиболее изученным является цитокератин-18 (СК-18). СК-18 представляет собой фрагмент промежуточного филаментного белка, образующийся в результате апоптоза гепатоцитов, что позволяет использовать концентрацию СК-18 в сыворотке для корреляции с уровнем повреждения гепатоцитов и оценки тяжести заболевания, связанного с гистологическими изменениями при стеатогепатите [45]. Исследование Feldstein A. et al. в 2009 году установило, что СК-18 является прогностическим фактором стеатогепатита у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), демонстрируя AUROC 0,83, чувствительность 75% и специфичность 81% [46]. Впоследствии многочисленные исследования подтвердили диагностическую значимость СК-18, при этом мета-анализ 25 исследований показал объединенный AUROC 0,82, с чувствительностью 75% и специфичностью 71% [47, 48]. Тем не менее, ограниченная доступность измерения СК-18 снизили его практическую полезность в клинической практике. Кроме того, ограниченная чувствительность СК-18 как отдельного маркера побудила исследователей к комбинированию его с другими биологическими показателями. Например, в исследовании Grigorescu M. et al. (2012) сообщили о том, что комбинация СК-18 с интерлейкином-6 (IL-6) и адипонектином достигла AUROC 0,90,

с чувствительностью 85% и специфичностью 86% [49]. Обоснование таких комбинаций связано с патофизиологическими механизмами стеатогепатита, поскольку у большинства пациентов наблюдаются ожирение и связанное с ним воспаление низкой степени выраженности, а также нарушения в профилях адипокинов (например, снижение уровней адипонектина, который является противовоспалительным). В частности, адипонектин как отдельный маркер имеет AUROC 0,71 для диагностики стеатогепатита, но в сочетании с СК-18 и интерлейкином-8 (IL-8) этот показатель AUROC возрастает до 0,90 [49]. Также изучались провоспалительные цитокины, фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и IL-8 показали умеренную точность, с чувствительностью и специфичностью в диапазоне 65–72% и 68–76% соответственно. По данным Qi S. et al. (2017) комбинация пироглутамата с этими маркерами может повысить чувствительность и специфичность до 91% и 87% соответственно [50]. В заключение, исследование биомаркеров для диагностики стеатогепатита демонстрирует важность цитокератина-18 (СК-18) как ключевого показателя повреждения гепатоцитов и тяжести заболевания. Показатели AUROC, чувствительности и специфичности СК-18 делают его значимым для диагностики, хотя ограниченная доступность и чувствительность этого маркера в одиночку ограничивают его применение в клинической практике. Комбинирование СК-18 с другими биомаркерами, такими как интерлейкин-6 (IL-6), адипонектин и интерлейкин-8 (IL-8), позволяет значительно улучшить диагностические характеристики и достигать более высокой чувствительности и специфичности. Это подчеркивает необходимость использования комплексных подходов для более точной диагностики стеатогепатита, особенно в свете вариабельности клинических проявлений и патофизиологических механизмов, связанных с этим заболеванием.

Nash Test. Nash Test объединяет 13 параметров (возраст, пол, рост, масса тела, уровень ТГ, общего холестерина (ОХС), альфа-2-макроглобулина, апо-липопротеина-A1, гаптоглобина, ГГТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина в сыворотке крови) для диагностики НАСГ в трех категориях, а именно НАСГ, пограничный НАСГ и отсутствие НАСГ, в соответствии с балльной системой Kleiner D. et al. (2005) [51, 52]. Исследование Zhou Y. et al. (2016) с участием 257 человек показало, что NASH Test при значении 0,79 свидетельствует о наличии НАСГ, 0,69 для пограничной стадии НАСГ и 0,77–0,83 отсутствие НАСГ [53]. У пациентов с НАЖБП Nash Test, простой и неинвазивный биомаркер, надежно предсказывает наличие или отсутствие стеатогепатита.

Заключение

Современные неинвазивные подходы к диагностике стеатоза печени, в том числе и старшего возраста, демонстрируют значительный прогресс, однако ни один метод не способен в полной мере подтвердить диагноз или исключить наличие цирроза печени с абсолютной точностью. Несмотря на разнообразие доступных диагностических инструментов,

ни один из них не обеспечивает универсального решения. Неинвазивные методы обладают своими преимуществами и ограничениями, что подчеркивает необходимость их комплексного применения. Только интеграция различных диагностических подходов, с учетом клинической картины и индивидуальных особенностей пациента, может

обеспечить наиболее достоверное подтверждение диагноза и адекватную оценку стадии заболевания. Таким образом, для эффективного управления и лечения МАЖБП, в том числе и у пожилых пациентов следует ориентироваться на комплексное обследование, которое позволяет получить наиболее полную картину состояния печени

и определить необходимые тактики вмешательства. Данная статья будет полезна специалистам в области внутренних болезней, гастроэнтерологии, гериатрии и эндокринологии, а также всем лицам заинтересованным в вопросах ранней диагностики и эффективного управления МАЖБП, в том числе и у людей пожилого и старческого возраста.

Литература | References

1. Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
2. Paik J., Golabi P., Younossi Y. et al. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605–1616. doi: 10.1002/hep.31173.
3. Eslam M., Sanyal A., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
4. Eslam M., Newsome P., Sarin S. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
5. Younossi Z., Paik J., Stepanova M. et al. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2024. doi: 10.1016/j.jhep.2024.01.014.
6. Bassal T., Basheer M., Boulous M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease – a concise review of noninvasive tests and biomarkers. *Metabolites*. 2022;12(11):1073. doi: 10.3390/metabol12111073.
7. Ramírez-Mejía M., Jiménez-Gutiérrez C., Eslam M. et al. Breaking new ground: MASLD vs. MAFLD – which holds the key for risk stratification? *Hepatol Int*. 2024;18(1):168–78. doi: 10.1007/s12072-023-10620-y.
8. Trukhan D.I. Nonalcoholic fatty liver disease: therapeutic and dietary recommendations at the stage of primary health care. *Medical Council*. 2015;17: 78–84. (In Russ.)
Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Медицинский совет. 2015;17: 78–84.
9. Byrne C., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012.
10. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 2014;20:475–485. doi: 10.3748/wjg.v20.i2.475.
11. 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). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2016;64(6):1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
12. Maev I.V., Samsonov A.A., Lazebnik L.B. et al. A New NonInvasive Scale for Steatosis Developed Using Real- World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. 2020;(37):4627–4640. doi: 10.1007/s12325-020-01493-w.
13. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L. et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6(33). doi: 10.1186/1471-230X-6-33.
14. Gastaldelli A., Kozakova M., Højlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology*. 2009;49(5):1537–1544. doi: 10.1002/hep.22845.
15. Iwasaki Y., Shiina K., Matsumoto C. et al. Correlation of the Fatty Liver Index with the Pathophysiological Abnormalities Associated with Cardiovascular Risk Markers in Japanese Men without any History of Cardiovascular Disease: Comparison with the Fibrosis-4 Score. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(5):524–534. doi: 10.5551/jat.56945.
16. Li X., Heiskanen J.S., Ma H. et al. Fatty liver index and left ventricular mass: prospective associations from two independent cohorts. *J Hypertens*. 2021;39(5):961–969. doi: 10.1097/HJH.0000000000002716.
17. Niu Z., Wu Q., Sun L. et al. Circulating Glycerolipids, Fatty Liver Index, and Incidence of Type 2 Diabetes: A Prospective Study Among Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):2010–2020. doi: 10.1210/clinem/dgab165.
18. Takahashi S., Tanaka M., Furuhashi M. et al. Fatty liver index is independently associated with deterioration of renal function during a 10-year period in healthy subjects. *Sci Rep*. 2021;11(1):8606. doi: 10.1038/s41598-021-88025-w.
19. Huang X. Xu M. Chen Y. et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(40):e1682. doi: 10.1097/MD.0000000000001682.
20. Han A. Lee H. Comparison of the Diagnostic Performance of Steatosis Indices for Discrimination of CT-Diagnosed Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Metabolites*. 2022.12:664. doi: 10.3390/metabol12070664.
21. Castellana M., Donghia R., Guerra V. et al. Performance of Fatty Liver Index in Identifying Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Population Studies. A Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(9):1877. doi: 10.3390/jcm10091877.
22. Fedchuk L., Nascimbene F., Pais R. et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–1222. doi: 10.1111/apt.12963.
23. Lee J., Kim D., Kim H. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2010;42(7):503–508. doi: 10.1016/j.dld.2009.08.002.
24. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865–872. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.

25. Koot B., van der Baan-Slootweg O., Bohte A. et al. Accuracy of prediction scores and novel biomarkers for predicting nonalcoholic fatty liver disease in obese children. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(3):583–590. doi: 10.1002/oby.20173.
26. Poynard T., Ratziu V., Naveau S. et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol*. 2005;4:10. doi: 10.1186/1476-5926-4-10.
27. Poynard T., Lassailly G., Diaz E. et al. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e30325. doi: 10.1371/journal.pone.0030325.
28. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865–872. doi: 10.1053/j.gastro.2009.06.005.
29. Koneru K., Bhatt V., Kakrani A. et al. A study of non-alcoholic fatty liver disease-liver fat score in overweight and obese individuals. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(8):4368–4374. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_58_22.
30. Lee C., Li H., Tsoi M. et al. Association between the liver fat score (LFS) and cardiovascular diseases in the national health and nutrition examination survey 1999–2016. *Ann Med*. 2021;53(1):1065–1073. doi: 10.1080/07853890.2021.1943514.
31. Wang J., Xu C., Xun Y. et al. ZJU index: a novel model for predicting nonalcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Sci Rep*. 2015;5:16494. doi: 10.1038/srep16494.
32. Amato M., Giordano C., Galia M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010;33(4):920–922. doi: 10.2337/dc09-1825.
33. Ismaiel A., Jaouani A., Leucuta D. et al. The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021;9(12):1890. doi: 10.3390/biomedicines9121890.
34. Yi X., Zhu S., Zhu L. Diagnostic accuracy of the visceral adiposity index in patients with metabolic-associated fatty liver disease: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2022;21:28. doi: 10.1186/s12944-022-01636-8.
35. Yip T., Ma A., Wong V. et al. Laboratory parameter-based machine learning model for excluding non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(4):447–456. doi: 10.1111/apt.14172.
36. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E. et al. The Utility of Radiological Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745–750. doi: 10.1053/gast.2002.35354.
37. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S. et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–1090. doi: 10.1002/hep.24452.
38. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
39. De Lucia Rolfe E., Brage S., Sleight A. et al. Validity of ultrasonography to assess hepatic steatosis compared to magnetic resonance spectroscopy as a criterion method in older adults. *PLoS One*. 2018;13(11): e0207923. doi: 10.1371/journal.pone.0207923.
40. Park S., Kim P., Kim K. et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239(1):105–112. doi: 10.1148/radiol.2391050361.
41. Pickhardt P.J., Graffy P.M., Reeder S. et al. Quantification of Liver Fat Content With Unenhanced MDCT: Phantom and Clinical Correlation With MRI Proton Density Fat Fraction. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(3):151–157. doi: 10.2214/AJR.17.19391.
42. Springer F., Machann J., Claussen C. et al. Liver fat content determined by magnetic resonance imaging and spectroscopy. *World J Gastroenterol*. 2010;16(13):1560–1566. doi: 10.3748/wjg.v16.i13.1560.
43. Dulai P.S., Sirlin C.B., Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(5):1006–1016. doi: 10.1016/j.jhep.2016.06.005.
44. Tang A., Tan J., Sun M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: MR imaging of liver proton density fat fraction to assess hepatic steatosis. *Radiology*. 2013;267(2):422–431. doi: 10.1148/radiol.12120896.
45. Bassal T., Basheer M., Boulos M., Assy N. Nonalcoholic fatty liver disease – a concise review of noninvasive tests and biomarkers. *Metabolites*. 2022;12(11):1073. doi: 10.3390/metabo12111073.
46. Feldstein A., Wieckowska A., Lopez A. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2009 Oct;50(4):1072–1078. doi: 10.1002/hep.23050.
47. Kwok R., Tse Y., Wong G. et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(3):254–69. doi: 10.1111/apt.12569.
48. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617–49. doi: 10.3109/07853890.2010.518623.
49. Grigorescu M., Crisan D., Radu C. et al. A novel pathophysiological-based panel of biomarkers for the diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis. *J Physiol pharmacol*. 2012;63(4):347–53. PMID: 23070083.
50. Qi S., Xu D., Li K. et al. Metabonomic screening of serum identifies pyroglutamate as a diagnostic biomarker of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Chim Acta*. 2017; 473: 89–95. doi: 10.1016/j.cca.2017.08.022.
51. Poynard T., Ratziu V., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:34. doi: 10.1186/1471-230X-6-34.
52. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. doi: 10.1002/hep.20701.
53. Zhou Y, Orešić M, Leivonen M. et al. Noninvasive Detection of Nonalcoholic Steatohepatitis Using Clinical Markers and Circulating Levels of Lipids and Metabolites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(10):1463–1472.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2016.05.046.