

# СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Н.А. ТОКТОГУЛОВА

Кафедра терапии № 1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология», Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

Обзор имеющейся литературы показал, что нынешняя эпидемия неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) тесно переплетается с широким распространением метаболических факторов риска во всём мире, таких как ожирение, сахарный диабет II типа и дислипидемия. В то же время с увеличением доступности эффективных противовирусных препаратов НАЖБП быстро становится наиболее частой причиной хронических заболеваний печени в западных странах, и в ближайшие годы ожидается аналогичная тенденция и в восточных странах. Эта эпидемия и её последствия побудили экспертов со всего мира определить эффективные стратегии диагностики, ведения и лечения НАЖБП. Различные научные сообщества Америки, Европы и Азиатско-Тихоокеанского региона предложили рекомендации, основанные на самых последних данных о НАЖБП. Эти рекомендации согласуются с ключевыми элементами ведения НАЖБП, но, в то же время, имеются значительные различия в некоторых критических моментах. Мы выделили клинические рекомендации 8 различных научных обществ, имеющих всемирную репутацию, и попытались провести систематический и сравнительный анализ представленных протоколов. Различия были отмечены в: определении НАЖБП; возможности скрининга НАЖБП у пациентов с высоким риском; неинвазивных тестах для диагностики НАЖБП; идентификации пациентов с НАЖБП с выраженным фиброзом; протоколах последующего наблюдения и, наконец, стратегии лечения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, неинвазивные тесты, диагностика, клинические рекомендации.

**Для цитирования:** Токтогулова НА. Сравнительный анализ и систематический обзор рекомендаций по диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Вестник Авиценны*. 2021;23(1):107-112. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-107-112>

## SYSTEMATIC REVIEW WITH COMPARATIVE ANALYSIS OF RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

N.A. TOKTOGULOVA

Department of Internal Medicine № 1 of the specialties «Pediatrics» and «Dentistry», Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

A review of the available literature has shown that the current epidemic of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is closely related with the widespread prevalence of metabolic risk factors worldwide, such as obesity, type 2 diabetes, and dyslipidemia. In parallel with the increasing availability of effective antiviral drugs, NAFLD is rapidly becoming the most common cause of chronic liver disease in Western countries, and a similar trend is expected in Eastern countries in the coming years. This epidemic and its aftermath have prompted experts from around the world to identify effective strategies for the diagnosis, management and treatment of NAFLD. Various scientific associations from America, Europe and the Asia-Pacific region have offered recommendations based on the most recent data on NAFLD. These recommendations are consistent with the key elements of NAFLD management, but at the same time, there are significant differences in some critical points. We have identified clinical guidelines from 8 different scientific societies with a worldwide reputation, and tried to conduct a systematic and comparative analysis of the presented protocols. Differences were noted in: definition of NAFLD, screening for NAFLD in high-risk patients, a non-invasive test proposed to diagnose NAFLD and identify NAFLD patients with severe fibrosis, follow-up protocols, and finally, treatment strategy.

**Keywords:** Nonalcoholic fatty liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, non-invasive tests, diagnostics, guidelines.

**For citation:** Toktogulova NA. Sravnitel'nyy analiz i sistematicheskii obzor rekomendatsiy po diagnostike nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni [Systematic review with comparative analysis of recommendations for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(1):107-112. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-1-107-112>

### ВВЕДЕНИЕ

Для установления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) должны быть доказательства стеатоза печени, полученные с помощью визуализации или гистологии, и отсутствие вторичных причин накопления жира в печени, таких как значительное потребление алкоголя, длительное использование гепатотоксичных препаратов или моногенные наследственные нарушения. У большинства пациентов НАЖБП обычно ассоции-

руется с сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия. НАЖБП можно гистологически разделить на неалкогольную жировую болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАЖБП определяется как наличие более 5% стеатоза без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов [1]. По причине частой коморбидности НАЖБП со многими заболеваниями современные врачи рассматривают её

с позиции мультидисциплинарности. Исследования групп экспертов на разных континентах привели к созданию различных руководств, которые мы попытались проанализировать [1-8]. Наше внимание привлекли вопросы скрининга и диагностики.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести системный анализ международных клинических руководств, посвящённых скринингу и диагностике НАЖБП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По базе данных научных публикаций проведён обзор и сравнение последних опубликованных международных руководств по скринингу и диагностике НАЖБП у взрослого населения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Международные рекомендации частично расходятся по теме скрининга. Проводить скрининг рекомендуют только EASL, NICE, APASL и РОПИП [1-5], в частности, в группах «высокого риска» (табл. 1). В рекомендациях AASLD и KASL подчёркивается, что на сегодняшний день нет доказательств экономической эффективности для поддержки скрининга НАЖБП у взрослых, даже если они имеют несколько метаболических факторов риска. Вместо этого предлагается концепция «бдительности» в этих группах населения, особенно при случайном выявлении жировых изменений при радиологическом исследовании печени [5, 6].

### Инструментальная диагностика

Все рекомендации согласны с тем, что при подозрении на НАЖБП начальный диагностический поиск должен включать неинвазивную визуализацию для подтверждения наличия стеатоза и общую биохимию печени [1-8]. Неинвазивная оценка должна быть направлена, прежде всего, на выявление НАЖБП среди пациентов с метаболическими нарушениями, а затем на мониторинг прогрессирования заболевания и ответа на лечение, выявление пациентов с наихудшим прогнозом [1].

В качестве обследования первой линии в повседневной клинической практике почти все рекомендации приводят УЗИ брюшной полости для выявления стеатоза печени у пациентов с изменениями ферментов крови или подозрением на НАЖБП. Его основные преимущества заключаются в широкой доступности

и низкой стоимости. Однако его чувствительность у пациентов с патологическим ожирением (ИМТ>40 кг/м<sup>2</sup>) невысока, и оно может не поставить диагноз, если содержание жира в печени составляет <20% [9]. В рекомендациях предлагается использовать УЗИ печени для повторного обследования и контроля. С другой стороны, магнитно-резонансная томография (МРТ), либо с помощью доли жира по плотности протонов (1H-MRS), либо с помощью спектроскопии, остаётся золотым стандартом для количественной оценки стеатоза печени, определяя количество жира в печени на уровне 5-10%. Несмотря на такие преимущества, как высокая точность, процедура не рекомендуется в повседневной клинической практике из-за ограниченной доступности и высокой стоимости [10]. В руководствах APASL и EASL указано, что 1H-MRS – лучший вариант для количественной оценки даже умеренных изменений содержания жира в печени в клинических испытаниях [1, 3]. Другой метод визуализации, используемый для количественного определения содержания жира в печени, это транзиторная эластография (ТЭ) на основе ультразвукового исследования. С помощью ТЭ можно одновременно измерить жёсткость печени и потенциально оценить тяжесть НАЖБП [11]. KASL и JSH утверждают, что транзиторная эластография на основе УЗИ или FibroScan дала многообещающие результаты для оценки степени фиброза печени [6, 12, 13]. Однако в случаях ожирения (индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м<sup>2</sup>), которое обычно встречается у пациентов с НАЖБП, точность ТЭ снижается, и в некоторых случаях выполнение теста может оказаться невозможным (5-13%). Известно, что недавно введённый параметр контролируемого затухания (CAP) относительно точно оценивает степень жировой инфильтрации, и ожидается, что большое количество клинических исследований даст значимые результаты [6]. В рекомендациях EASL и AASLD указано, что ТЭ никогда не сравнивалась со стеатозом печени, измеренным с помощью 1H-MRS, и есть ограниченные данные о его способности дифференцировать различные гистологические паттерны [2, 5]. С другой стороны, APASL предлагает CAP в качестве полезного скринингового инструмента для диагностики НАЖБП, а также для диагностики улучшения стеатоза печени после изменения образа жизни и снижения массы тела [3].

### Лабораторная диагностика

Хотя НАЖБП может выявляться при стандартных лабораторных исследованиях печени, часто наблюдается небольшое повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), или ала-

**Таблица 1** Рекомендации международных руководств по ведению пациентов с НАЖБП

Международные руководства	Системный скрининг	Группы высокого риска	Методика
EASL	нет	Ожирение, МС, гиперферментемия	Печёночные ферменты
AASLD	нет	нет	Не упоминается
NICE	нет	Ожирение, СД II типа	УЗИ
APASL	нет	Ожирение, СД II типа	УЗИ, транзитная эластометрия
AISF	нет	Нет	Не упоминается
KASL	нет	нет	УЗИ
JSH	нет	СД II типа	УЗИ
РОПИП	нет	Ожирение, СД II типа, дислипидемия, МС	Печёночные ферменты, транзитная эластометрия

**Примечания:** EASL – Европейская ассоциация изучения печени; AASLD – Американская ассоциация исследований заболеваний печени; NICE – Национальный институт здравоохранения и передового опыта; APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени; AISF – Итальянская ассоциация по изучению печени; KASL – Корейская ассоциация изучения печени; JSH – Японское общество гепатологии; РОПИП – Российское общество по изучению печени

нинаминотрансферазы (АЛТ), или гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП). Однако все руководства согласны с тем, что нормальный уровень ферментов печени не может исключать НАЖБП, поскольку это нечувствительный скрининговый тест [1-8].

Более того, лабораторные изменения могут скрыть другую причину заболевания печени, при котором стеатоз является сопутствующим заболеванием. С другой стороны, обнаружение аномалий при лабораторных исследованиях (таких как ферритин или аутоантитела) не всегда отражает наличие другого заболевания печени, но может быть эпифеноменом НАЖБП, не имеющим дальнейшего клинического значения. В частности, рекомендации AASLD утверждают, что повышенный уровень сывороточного ферритина и низкие титры аутоиммунных антител (особенно антинуклеарных антител и антител к гладкой мускулатуре) являются обычными признаками среди пациентов с НАЖБП и могут прямо не указывать на наличие гемохроматоза или аутоиммунной болезни печени [14].

Лабораторные показатели играют основную роль в неинвазивной оценке наличия стеатоза и прогрессировании фиброза.

#### **Неинвазивная оценка степени стеатоза печени**

Для оценки наличия стеатоза в рекомендациях EASL, APASL и AISF упоминаются индекс стеатоза печени (fatty liver index; FLI) и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score). Обе эти оценки легко рассчитываются с использованием общих анализов крови и простой клинической информации. В деталях, FLI рассчитывается на основе триглицеридов сыворотки, ИМТ, окружности талии и гамма-глутамилтрансферазы [15], в то время как показатель жира в печени НАЖБП рассчитывается для оценки наличия или отсутствия метаболического синдрома и диабета II типа, инсулина в сыворотке натощак и аминотрансферазы [16]. Напротив, в рекомендациях AASLD подчёркивается, что только воспаление и фиброз определяют прогноз пациентов с НАЖБП. Фрагмент цитокератина-18 в настоящее время является наиболее изученным биомаркером для оценки наличия воспаления. Его циркулирующие уровни были в значительной степени исследованы как сигнал гепатоцеллюлярной апоптотической активности и, следовательно, как характерный признак неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [17]. Его роль рассматривается как в рекомендациях AASLD, KASL, так и в рекомендациях EASL, которые согласны с тем, что имеющиеся данные не поддерживают его использование в клинической практике и что необходимы дополнительные исследования [1, 3, 6]. В частности, в рекомендациях Азиатско-Тихоокеанского региона подчёркивается, что повышенные уровни цитокератина-18 имеют хорошую прогностическую ценность для НАСГ по сравнению с нормальной печенью, но не позволяют дифференцировать НАСГ от простого стеатоза [3].

#### **Неинвазивная оценка степени фиброза печени**

Согласно рекомендациям NICE, анализ крови на усиленный фиброз печени (ELF) показал лучшую рентабельность при выявлении пациентов с продвинутыми стадиями фиброза [2] и поэтому должен предлагаться всем пациентам со случайным диагнозом НАЖБП [2]. С другой стороны, EASL и итальянские рекомендации предлагают использовать шкалу оценки фиброза НАЖБП (NFS) и калькулятор фиброза 4 (FIB-4) в качестве неинвазивных оценок для выявления пациентов с различным риском развития фиброза на поздних стадиях [1, 7]. AASLD приводит, что NFS и FIB-4 показали лучшую прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза среди гистологически подтверж-

дённых пациентов с НАЖБП по сравнению с другими оценками [18]. В рекомендациях EASL подчёркивается, что NFS имеет более сильную отрицательную прогностическую ценность для прогрессирующего фиброза, чем соответствующую положительную прогностическую ценность [1]. Следовательно, его следует использовать для исключения наличия выраженного фиброза лучше, чем стратификацию пациентов с НАЖБП на разных стадиях фиброза.

Согласно EASL и AISF, комбинация неинвазивных оценок (NFS и FIB-4) и транзитной эластографии должна использоваться для выявления пациентов с низким риском прогрессирующего заболевания печени и для принятия клинических решений. Более того, эта комбинация может вместо этого выявлять пациентов, которым следует пройти биопсию печени для подтверждения развитого фиброза и у которых требуется более интенсивный подход [1, 7]. Для каждого пациента с НАЖБП следует рассчитывать неинвазивные сывороточные баллы, чтобы исключить наличие значительного фиброза. Если этого нельзя исключить, следует провести ТЭ. Следовательно, при подозрении на прогрессирующий фиброз необходимо провести биопсию печени для окончательного диагноза [1]. Кроме того, пациентам с НАЖБП с нормальными ферментами печени и низким риском прогрессирующего фиброза рекомендуется каждые два года проводить клиническое, лабораторное и инструментальное наблюдение для неинвазивного мониторинга фиброза. Пациенты с признаками НАСГ или фиброза должны проходить обследования ежегодно, а пациенты с циррозом – каждые шесть месяцев для наблюдения за гепатоцеллюлярной карциномой [3, 7].

#### **Биопсия печени**

На сегодняшний день биопсия печени является золотым стандартом диагностики НАСГ и определения стадии фиброза печени, несмотря на ряд ограничений, таких как ошибка выборки, вариативность интерпретации патологами, высокая стоимость и дискомфорт пациента [19]. Для оценки активности заболевания рекомендуются шкалы «Оценка активности НАЖБП» (NAS) [20] и «Стеатозная активность, фиброз» (SAF) [21]. За исключением рекомендаций NICE (которые не содержат конкретных указаний относительно того, каким пациентам следует пройти биопсию печени), все остальные рекомендации в основном согласны с тем, что подтверждающая биопсия печени не должна выполняться у всех пациентов с НАЖБП. Вместо этого её следует использовать для следующих двух ситуаций: (1) неопределённый диагноз; (2) подозрение на запущенное заболевание печени, связанное с НАЖБП.

В рекомендациях AASLD предлагается выполнять биопсию печени у пациентов с метаболическим синдромом, которые подвержены повышенному риску воспаления печени, или когда NFS, FIB-4 или жёсткость печени, измеренные с помощью ТЭ или MRE, предполагают наличие выраженного фиброза печени.

Аналогичным образом, EASL и AISF рекомендуют выполнять биопсию печени, когда неинвазивные методы, как лабораторные, так и визуализирующие, показывают средний/высокий риск прогрессирующего заболевания печени, с целью подтвердить наличие прогрессирующего фиброза печени. Кроме того, они подчёркивают, что у отдельных пациентов с НАЖБП с высоким риском прогрессирования заболевания повторную биопсию печени следует рассматривать в индивидуальном порядке каждые пять лет [3, 7]. AASLD рекомендует биопсию проводить пациентам с НАЖБП, у которых есть подозрение на сопутствующие хронические заболевания печени или когда есть необходимость

**Таблица 2** Неинвазивные тесты гепатоза и фиброза по данным международных руководств

Международные руководства	Неинвазивные тесты гепатоза	Неинвазивные тесты фиброза
EASL	Индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI), SteatoTest® и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score)	NAFLD fibrosis score (NFS) и индекс фиброза-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4), если нет результата – транзитная эластография
AASLD	Полезность неинвазивного количественного определения гепатоза ограничена	NFS или FIB-4, после постановки диагноза – транзитная эластография
NICE	Не упоминается	Тест на усиленный фиброз печени (Enhanced Liver Fibrosis – ELF)
APASL	Комбинация сывороточных и визуализирующих тестов (без указания предпочтительных тестов)	Комбинация сывороточных и визуализирующих тестов (без указания предпочтительных тестов)
AISF	Неинвазивные тесты неинформативны	NFS + FIB-4. Если результат не доказан – транзитная эластография
KASL	Печёночные ферменты и УЗИ	NAFLD fibrosis score (NFS), транзитная эластография и магнитно-резонансная эластография
JSH	Неинвазивные тесты неинформативны	NAFLD fibrosis score (NFS) и Enhanced Liver Fibrosis (ELF)
РОПИП	Нет точных критериев оценки тяжести стеатоза	NAFLD fibrosis score (NFS), шкала BARD, тест Фибро Макс, тест Фибро Метр, эластометрия

**Примечания:** EASL – Европейская ассоциация изучения печени; AASLD – Американская ассоциация исследований болезней печени; NICE – Национальный институт здравоохранения и передового опыта; APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени; AISF – Итальянская ассоциация по изучению печени; KASL – Корейская ассоциация изучения печени; JSH – Японское общество гепатологии; РОПИП – Российское общество по изучению печени

отличить НАСГ от других хронических заболеваний печени, особенно от аутоиммунного гепатита [3].

В табл. 2 приведены различные подходы к неинвазивному тестированию гепатоза и фиброза по данным международных руководств.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сравнительный анализ самых последних международных руководств по ведению НАЖБП показал некото-

рые общие ориентации между различными рекомендациями, а также расхождения. Среди наиболее заметных различий – стратегии скрининга в группах высокого риска и предпочтительные неинвазивные биомаркеры для оценки прогрессирующего фиброза. В ближайшие годы мы можем увидеть тенденцию к более однородным рекомендациям, благодаря растущему объёму доказательств. В частности, достижения в области технологий визуализации могут привести к появлению новых и широко применяемых неинвазивных методов оценки прогрессирующего фиброза печени.

## ЛИТЕРАТУРА

1. 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):1388-402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
2. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
3. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 – Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:86-98. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.13856>
4. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буверов АО, и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24-42.

## REFERENCES

1. 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):1388-402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
2. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
3. Chitturi S, Wong VW, Chan WK, Wong GL, Wong SK, Sollano J, et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 – Part 2: Management and special groups. *J Gastroenterol Hepatol.* 2018;33:86-98. Available from: <https://doi.org/10.1111/jgh.13856>
4. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova EN, Bueverov AO, i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni Rossiyskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2016;26(2):24-42.

5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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;67:328-57. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
6. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(4):325-48. Available from: <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.4.325>
7. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49:471-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.147>
8. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Japan Society of Hepatology. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):364-77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1050-7>
9. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-50. Available from: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35354>
10. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
11. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65:1359-68. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309265>
12. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008;40:371-8.
13. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol*. 2008;43:720-8.
14. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatal Int*. 2012;6:379-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-011-9277-8>
15. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>
16. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137:865-72. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
17. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50:1072-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.23050>
18. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1356-64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4079-4>
19. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32:3-13. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>
20. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.25889>
21. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:565-75. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.27173>
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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;67:328-57. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
6. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL). *Clin Mol Hepatol*. 2013;19(4):325-48. Available from: <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.4.325>
7. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Dig Liver Dis*. 2017;49:471-83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.147>
8. Watanabe S, Hashimoto E, Ikejima K, Uto H, Ono M, Sumida Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Japan Society of Hepatology. *J Gastroenterol*. 2015;50(4):364-77. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1050-7>
9. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002;123:745-50. Available from: <https://doi.org/10.1053/gast.2002.35354>
10. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152(3):598-607.e2. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.026>
11. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016;65:1359-68. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309265>
12. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis*. 2008;40:371-8.
13. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, Nakagome Y, Kakazu E, Kimura O, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol*. 2008;43:720-8.
14. Vuppalanchi R, Gould RJ, Wilson LA, Unalp-Arida A, Cummings OW, Chalasani N, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Clinical significance of serum autoantibodies in patients with NAFLD: results from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatal Int*. 2012;6:379-85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-011-9277-8>
15. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>
16. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137:865-72. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.06.005>
17. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, Liu YC, Zein NN, McCullough AJ. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology*. 2009;50:1072-8. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.23050>
18. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis assessment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci*. 2016;61:1356-64. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4079-4>
19. Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis*. 2012;32:3-13. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>
20. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012;56:1751-9. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.25889>
21. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;60:565-75. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.27173>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Токтогулова Нургуль Асылбековна**, кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапии № 1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология», Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина

Researcher ID: AAA-7576-2021

Scopus ID: 56891587900

ORCID ID: 0000-0002-8976-1636

SPIN-код: 6998-7300

Author ID: 1027987

E-mail: t.nur30@mail.ru

### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Работа выполнялась в соответствии с планом НИР Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина (№ государственной регистрации 88988-3300-М-е). Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования автор не получала

**Конфликт интересов:** отсутствует

## АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Токтогулова Нургуль Асылбековна**

кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой терапии № 1 специальностей «Педиатрия» и «Стоматология», Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина

720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44

Тел.: +996 (555) 279716

E-mail: t.nur30@mail.ru

### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: ТНА

Сбор материала: ТНА

Анализ полученных данных: ТНА

Подготовка текста: ТНА

Редактирование: ТНА

Общая ответственность: ТНА

*Поступила* 08.01.2021

*Принята в печать* 29.03.2021

## AUTHOR INFORMATION

**Toktogulova Nurgul Asylbekovna**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1 of the specialties «Pediatrics» and «Dentistry», Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin

Researcher ID: AAA-7576-2021

Scopus ID: 56891587900

ORCID ID: 0000-0002-8976-1636

SPIN: 6998-7300

Author ID: 1027987

E-mail: t.nur30@mail.ru

### Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The work was carried out according to the plan of scientific research works of Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin (registration number – 88988-3300-M-e). The author did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The author has no conflicts of interest

## ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Toktogulova Nurgul Asylbekovna**

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 1 of the specialties «Pediatrics» and «Dentistry», Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin

720000, Kyrgyz Republic, Bishkek, Kievskaya Str., 44

Tel.: +996 (555) 279716

E-mail: t.nur30@mail.ru

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: TNA

Data collection: TNA

Analysis and interpretation: TNA

Writing the article: TNA

Critical revision of the article: TNA

Overall responsibility: TNA

*Submitted* 08.01.2021

*Accepted* 29.03.2021