



Неалкогольная жировая болезнь печени — взгляд на диагностические перспективы

Краснер Я. А.¹, Осипенко М. Ф.¹, Литвинова Н. В.¹, Бикбулатова Е. А.^{1,2}, Холин С. И.¹, Климонтов В. В.²

¹ ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

² Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук (НИИКЭЛ — филиал ИЦиГ СО РАН), 630060, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

Для цитирования: Краснер Я. А., Осипенко М. Ф., Литвинова Н. В., Бикбулатова Е. А., Холин С. И., Климонтов В. В. Неалкогольная жировая болезнь печени — взгляд на диагностические перспективы. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;191(7): 62–67. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-62-67

✉ Для переписки:

Краснер Яков Аркадьевич
yakov.krasner@yandex.ru

Краснер Яков Аркадьевич, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Осипенко Марина Федоровна, д.м.н., проф., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Литвинова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Бикбулатова Елена Александровна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Холин Сергей Иванович, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета
Климонтов Вадим Валерьевич, д.м.н., профессор РАН, заведующий лабораторией эндокринологии

Резюме

В данной работе рассмотрены основные тенденции в диагностике неалкогольного стеатоза печени, которые наблюдаются в мировой практике на протяжении последних лет. С практической точки зрения одним из наиболее значимых событий стало введение нового термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), который отчасти заменил использовавшееся ранее понятие первичной неалкогольной жировой болезни печени. Новая номенклатура подразумевает наличие четких диагностических критериев МАЗБП, в результате чего данное заболевание перестало быть диагнозом исключения. В ближайшее время предстоит оценить практические аспекты применения данной номенклатуры и новых диагностических критериев. Второй важной тенденцией является увеличение роли прямых сывороточных маркеров фиброза печени в диагностике и определении прогноза МАЗБП. Так, весьма перспективным выглядит определение уровней пропептида коллагена 3 типа (PRO-C3), а также M2BPGi (Mac2 Binding Proteine Glycosylation isomer). В ряде исследований продемонстрирована более высокая диагностическая ценность этих маркеров по сравнению с непрямыми индексами фиброза, которые наиболее часто используются в клинической практике. Кроме того, продолжается поиск новых прямых сывороточных маркеров фиброза, которые обладали бы большей чувствительностью для выявления фиброза печени 1–2 стадий. В целом следует ожидать постепенного вытеснения серологическими маркерами фиброза технически более сложных и дорогостоящих методов диагностики, таких как магнитно-резонансная эластография и фиброэластометрия.

Ключевые слова: печень, стеатоз, метаболизм, фиброз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-191-7-62-67>



Non-alcoholic fatty liver disease — a look at diagnostic prospects

Ya. A. Krasner¹, M. F. Osipenko¹, N. V. Litvinova¹, E. A. Bikbulatova^{1,2}, S. I. Holin¹, V. V. Klimotov¹

¹ Novosibirsk State Medical University, Russia, 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt 52

² Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology — a branch of the Institute of Cytology and Genetics SB RAS, 630060, Novosibirsk region, Novosibirsk, st. Timakova, 2

For citation: Krasner Ya. A., Osipenko M. F., Litvinova N. V., Bikbulatova E. A., Holin S. I., Klimotov V. V. Non-alcoholic fatty liver disease — a look at diagnostic prospects. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;191(7): 62–67. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-191-7-62-67

Yakov A. Krasner, assistant of chair of propedeutics of internal diseases

Marina F. Osipenko, prof., PhD, head of chair of propedeutics of internal diseases

Nataliya V. Litvinova, docent of chair of propedeutics of internal diseases

Elena A. Bikbulatova, assistant professor of chair of propedeutics of internal diseases

Sergey I. Holin, assistant professor of chair of propedeutics of internal diseases

Vadim V. Klimotov, prof., PhD, head of laboratory of endocrinology

✉ *Corresponding author:*

Yakov A. Krasner

yakov.krasner@yandex.ru

Summary

This article observes the main trends in the diagnosis of non-alcoholic hepatic steatosis, which have been observed in world practice recently. From a practical point of view, one of the most significant events was the introduction of a new term “metabolically associated fatty liver disease” (MAFLD), which partly replaced the previously used term “primary non-alcoholic fatty liver disease”. The new nomenclature induces clear diagnostic criteria for MAFLD, and this disease has ceased to be a diagnosis of exclusion, as a result. In the near future, the practical aspects of the application of this nomenclature and new diagnostic criteria are to be evaluated. The second important trend is the increasing role of direct serum markers of liver fibrosis in the diagnosis and prognosis of MAFLD. Thus, collagen type 3 propeptide (PRO-C3), as well as M2BPGi (Mac2 Binding Proteine Glycosylation isomer), look very promising, since research data have demonstrated a higher diagnostic value of these markers in comparison with indirect fibrosis indices, which are most often used in clinical practice. In addition, the search continues for new direct serum markers of fibrosis, which would be more sensitive for detecting liver fibrosis of stages 1–2. In general, one should expect a gradual replacement by serological markers of fibrosis of technically more complex and expensive diagnostic methods, such as magnetic resonance elastography and fibroelastometry.

Keywords: liver, steatosis, metabolism, fibrosis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени остаётся одним из наиболее часто встречающихся в практике гастроэнтеролога заболеваний [1]. При этом подходы к диагностике данного заболевания в последние годы претерпевают определённые изменения. Наиболее важным событием последних лет является появление в 2020 году нового термина «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени»

(МАЗБП) и одновременное появление диагностических критериев этого заболевания. Кроме того, наблюдается отчетливая тенденция к вытеснению из клинической практики биопсии печени и замена неинвазивными методами диагностики фиброза, включая определение биомаркеров фиброза печени в сыворотке крови. В данной публикации проведён обзор и анализ перечисленных тенденций.

Новая номенклатура неалкогольной жировой болезни печени

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) представляет определённые трудности для клинициста, поскольку подразумевает множество возможных этиологических факторов развития стеатоза печени, которые могут сочетаться друг с другом и подразумевать разные подходы

к терапии. Разнообразие этиологических факторов приводит и к определённой терминологической неопределённости. Так, например, стеатоз печени как следствие вирусного гепатита С формально является неалкогольной жировой болезнью печени, так же как и стеатоз печени, связанный

с метаболическим синдромом, однако эти состояния существенно различаются друг от друга как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения лечения [1]. В целом решение данной проблемы было предложено клиническими рекомендациями EASL (European Association for the Study of the Liver) по диагностике и лечению НАЖБП [2]. Согласно данным клиническим рекомендациям, стеатоз печени, связанный с инсулинорезистентностью, предлагается обозначать как «первичную НАЖБП», а стеатоз, связанный с другими причинами кроме алкоголя, включая аутоиммунный гепатит, гемохроматоз, вирусный гепатит С (особенно 3-й генотип), болезнь Вильсона, лекарственные воздействия и др.) – как «вторичную НАЖБП». Тем не менее, такой подход подвергся критике рядом исследователей, поскольку стеатоз печени всегда является вторичным процессом по отношению к тому или иному этиологическому фактору, а применение термина «алкогольная/неалкогольная» в диагнозе часто вызывает непонимание у пациентов и их родственников.

В связи с этим, в 2020 году М. Eslam и соавторами был предложен новый термин «Metabolic associated fatty liver disease» (MAFLD) – жировая болезнь печени, ассоциированная с метаболическими нарушениями, или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). Важной чертой новой концепции является введение чётких диагностических критериев данной нозологической формы, при этом данная патология перестаёт быть диагнозом исключения. Это решает ещё одну проблему, связанную с постановкой диагноза «первичной НАЖБП», для которой отсутствовали стандартизированные диагностические критерии, и которая являлась диагнозом исключения.

Согласно новому подходу, постановка диагноза МАЖБП возможна при наличии стеатоза печени и одного из следующих критериев: ожирение или избыточная масса тела, сахарный диабет 2 типа, или присутствия у пациента хотя бы двух признаков метаболических нарушений. К последним относятся: окружность талии 102 и 88 см и более (для мужчин и женщин европеоидной расы соответственно) и 90 и 80 см и более (для мужчин и женщин монголоидной расы соответственно); артериальное давление 130/85 мм рт. ст. и более, либо прием антигипертензивных препаратов; уровень триглицеридов плазмы 1,7 ммоль/л и более; уровень липопротеидов высокой плотности менее 1 и 1,2 ммоль/л для мужчин и женщин соответственно; преддиабет; значение индекса HOMA IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) 2,5 и более; уровень СРБ более 2 мг/л.

При этом для описания ситуаций, в которых стеатоз печени не связан с метаболическими

нарушениями, авторами публикации предлагается использовать термин «альтернативные причины стеатоза», а не «вторичный стеатоз» [2, 4].

Следует учитывать, что данный подход, в силу своей новизны, не был валидизирован и испытан в реальной клинической практике. Тем не менее, в ретроспективных исследованиях применение новых диагностических критериев позволило получить определенные представления о практических последствиях нового подхода. Так, в работе Su Lin и соавторов применение диагностических критериев МАЖБП к популяции пациентов (n=13083), участвовавших в исследовании NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys) в 1988–1994 гг., продемонстрировало отсутствие предложенных диагностических критериев МАЖБП у 462 больных среди пациентов с ранее установленным диагнозом НАЖБП (4347). При этом проводилось сравнение групп больных «неметаболической» НАЖБП, НАЖБП и МАЖБП. Авторами была продемонстрирована тенденция к увеличению значений неинвазивных индексов фиброза печени в группах больных в следующей последовательности: «неметаболическая» НАЖБП – НАЖБП – МАЖБП. Также, у больных с неметаболической НАЖБП отмечался более низкий уровень трансаминаз. Обратное явление наблюдалось в группе МАЖБП, что в совокупности с более высокими значениями неинвазивных индексов фиброза у этих больных, позволяет предположить более высокий риск прогрессирования патологии печени при наличии диагностических критериев МАЖБП [5].

Несмотря на то, что с клинической точки зрения такой подход к диагностике МАЖБП является очень удобным и обоснованным, проблема исключения других заболеваний печени у таких пациентов все ещё остаётся весьма существенной. В частности, на данный момент не известно, каких именно пациентов с МАЖБП необходимо проверять на предмет наличия сопутствующей патологии печени и какой объем обследований должен в этом случае выполняться. Кроме того, следует учитывать, что ряд заболеваний печени могут также приводить к стеатозу печени и сочетаться с МАЖБП. К таковым относятся употребление алкоголя (более 30 г/сут у мужчин и более 20 г/сут у женщин или эпизоды злоупотребления алкоголем, заключающиеся в употреблении за два часа более 50 г для мужчин и 30 г для женщин), вирусные гепатиты В и С, аутоиммунный гепатит, генетически детерминированные, а также лекарственно индуцированные заболевания печени. Можно предположить, что такая коморбидность может усугублять течение жировой болезни печени.

Новые подходы к диагностике фиброза печени у больных МАЖБП

До настоящего времени одной из самых важных проблем при ведении больных с МАЖБП является своевременное определение уровня фиброза печени, являющегося ведущим прогностическим показателем, и формирование групп с выраженным фиброзом печени для динамического наблюде-

ния [6]. На данный момент наблюдается отчётливая тенденция к снижению значимости биопсии печени в диагностике фиброза, которая ранее считалась «золотым стандартом». Во-первых, это связано с инвазивным характером процедуры. Во-вторых, диагностическая ценность биопсии печени ограничена

из-за неоднородности процесса фиброза, а также большой зависимости её результатов от качества забора образцов и квалификации морфолога [7].

Поэтому все большее значение уделяется поиску недорогих и надежных неинвазивных подходов к выявлению фиброза печени. На сегодняшний день чаще предлагается применение двухэтапной

схемы диагностики выраженного фиброза печени. При таком подходе на первом этапе применяются методы диагностики фиброза с высокой положительной предсказательной ценностью, в первую очередь, расчёт индексов fib4 (Fibrosis-4 index) и APRI (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio), формула расчета которых представлена ниже [8, 9].

$$APRI = \frac{AST}{(\text{верхняя граница нормы АСТ})} \times \frac{100}{\text{количество тромбоцитов (10}^9/\text{л)}}$$

При значении индекса APRI более 1,5 имеется высокая вероятность (88%) наличия у больного фиброза 3–4 стадий.

$$FIB4 = \text{возраст (годы)} \times \frac{AST}{\text{количество тромбоцитов} \left(\frac{10^9}{\text{л}} \right) \times \sqrt{ALT}}$$

При этом предлагается выделять группы пациентов с низкой и высокой вероятностью фиброза, а также с промежуточными значениями неинвазивных индексов фиброза. Так, значения индекса fib4 <1,45 соответствуют низкому риску выраженного фиброза, 1,45–3,26 – промежуточному и >3,26 – высокому. При наличии высокого или промежуточного риска начинается второй этап, на котором выполняются уточняющие методы диагностики фиброза, такие как фиброэластометрия, магнитно-резонансная эластометрия. Существенным ограничением такого подхода является низкая чувствительность неинвазивных индексов при умеренном фиброзе, при том, что выявление ранних стадий фиброза является крайне важным для своевременного начала лечения. Поэтому продолжается поиск более чувствительных маркеров фиброза печени в сыворотке крови.

Применение последних для диагностики фиброза печени является сравнительно новой и интересной тенденцией. Одним из первых методов диагностики фиброза по прямым сывороточным маркерам являлся тест ELF (enhanced liver fibrosis). Данный метод подразумевает определение в сыворотке уровня гиалуроновой кислоты (HA), N-терминального пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1). Была продемонстрирована более высокая положительная и отрицательная предсказательная ценность данного теста (80% и 100% соответственно) в отношении диагностики фиброза печени 3 стадии по сравнению с непрямыми неинвазивными индексами фиброза APRI и FIB-4 и наличие корреляции значений теста с выраженностью фиброза, определяемой гистологически [10].

Еще одним перспективным биомаркером фиброза печени является пропептид коллагена 3 типа (PRO-C3), уровень которого коррелирует с выраженностью стеатогепатита и фиброза печени. Согласно исследованию М. Boyle и соавторов, диагностическая ценность данного биомаркера для выявления выраженного фиброза печени превосходит таковую в сравнении с индексами FIB-4 и APRI [11]. В исследовании Y. Luo и соавторов,

включавшем 164 больных с НАЖБП, была продемонстрирована чувствительность и специфичность уровня PRO-C3 $\geq 20,9$ нг/мл 57% и 84% соответственно для выявления фиброза 3–4 стадий. Для выявления фиброза 2–4 стадий показатели чувствительности и специфичности составляли 46% и 90% [13].

В азиатских странах активно рассматривается применение такого маркера фиброза, как M2BPGi (Mac2 Binding Proteine Glycosylation isomer). [14, 15] Рядом исследований продемонстрирована более высокая чувствительность и специфичность M2BPGi по сравнению с индексами fib4 и APRI для выявления умеренного и выраженного фиброза печени. В исследовании Eun-Hee Nah и соавт. для данного показателя медианные значения COI (cut-off index) при фиброзе печени $\geq F0$, $\geq F1$, $\geq F2$, $\geq F3$ составляли соответственно 0,49 (0,3–0,61), 0,48 (0,38–0,68), 0,64 (0,43–1,03), и 1,01 (0,75–1,77) ($p < 0,0001$). При COI = 0,75 чувствительность, специфичность и отрицательная предсказательная ценность для диагностики фиброза печени 3–4 стадий составляли 80%, 77,9%, и 98,9% соответственно. Это делает M2BPGi весьма привлекательным биомаркером с точки зрения скрининга фиброза печени. Тем не менее, следует учитывать, что большая часть исследований биомаркера M2BPGi выполнялась в азиатских странах на пациентах с вирусными гепатитами. В связи с этим можно ожидать появление в ближайшем времени новых более крупных исследований на других группах больных, в том числе с МАЖБП [16, 18]. В целом следует отметить, что на данный момент нет достаточного количества исследований, в которых бы проводилось прямое сравнение перечисленных неинвазивных маркеров, поэтому невозможно адекватно сравнивать их диагностическую ценность. Тем не менее, в работе Y. Tsuji и соавт., выполнявшейся с участием 96 больных вирусным гепатитом В, была продемонстрирована большая диагностическая точность M2BPGi для диагностики фиброза 2 стадии по сравнению с тестом ELF, индексами APRI и FIB-4 и определением уровня PRO-C3 [19]. Если эти результаты будут воспроизводиться на других

группах пациентов, M2BPGi может стать ключевым сывороточным маркером фиброза печени, пригодным для широкого использования в клинической практике, поскольку у большинства известных на сегодня тест-систем чувствительность при фиброзе 1–2 ст. остается невысокой.

Кроме того, существуют значительное количество молекул, рассматривающихся в качестве потенциальных биомаркеров фиброза печени, клиническая значимость которых в настоящий момент изучается. К ним относятся ламинин, коллаген IV типа, плацентарный фактор роста, дифференцировочный фактор роста-15, фактор роста гепатоцитов, хитиназа-3 подобный белок-1, инсулиноподобный фактор роста и ряд других. Это свидетельствует о большом интересе исследователей к неинвазивным серологическим маркерам фиброза печени [20, 21, 22].

Таким образом, в 2020 году появилась новая терминология, благодаря которой термин «метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени» отчасти заменил понятие

«первичной НАЖБП». При этом данная патология перестала являться болезнью исключения и обрела диагностические критерии. Особенности применения данного подхода в клинической практике предстоит установить в ближайшие годы. Важнейшим фактором стратификации риска прогрессирования изменений печени любой этиологии, включая МАЖБП, является оценка уровня фиброза. Поиск высокочувствительных и высокоспецифичных сывороточных биомаркеров для данного морфологического признака активно проводится. Есть надежда, что они смогут заменить более дорогостоящие и более сложные с технической точки зрения методы диагностики, такие как магнитно-резонансная эластография, фиброэластометрия, а также биопсия печени. В связи с этим, большой практический интерес представляет прямое сравнение различных молекул, таких как PRO-C3, M2BPGi, PIIINP, TIMP-1, HA и др. в качестве маркеров фиброза печени, а также установление их прогностического значения в отношении прогрессирования заболевания.

Литература | References

1. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Marchesini G., Day C. P., Dufour J. F. et al. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2016, vol. 64, pp. 1388–1402. doi: 10.1007/s00125–016–3902-y.
3. Eslam M., Sanyal A. J., George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*, 2020, vol. 158, no. 7, pp. 1999–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312.
4. Kuchay M.S., Choudhary N. S., Mishra S. K. Pathophysiological mechanisms underlying MAFLD. *Diabetes and Metabolic Syndrome*, 2020, vol. 14, no. 6, pp. 1875–1887. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.026.
5. Lin S., Huang J., Wang M. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 9, pp. 2082–2089 doi: 10.1111/liv.14548.
6. Li B., Zhang C., Zhan Y. T. Nonalcoholic fatty liver disease cirrhosis: a review of its epidemiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis, management, and prognosis. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2018, Jul 2;2018:2784537. doi: 10.1155/2018/2784537. PMID: 30065915; PMCID: PMC6051295.
7. Karsdal M.A., Daniels S. J., Nielsen S. H. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997561/> – affiliation-let al. Collagen biology and non-invasive biomarkers of liver fibrosis. *Liver International*, 2020, vol. 40, no. 4, pp.736–750. doi: 10.1111/liv.14390.
8. Vallet-Pichard A., Mallet V., Nalpas B. et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*, 2007, vol. 46, pp. 32–36. doi: 10.1002/hep.21669.
9. Wai C.T., Greenon J.K., Fontana R. J. et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, vol. 38, pp. 518–526. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
10. Thiele M., Madsen B. S., Hansen J. F. et al. Accuracy of the enhanced liver fibrosis test vs fibrotest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Gastroenterology*, 2018, vol. 154, pp. 1369–1379. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.005.
11. Xie Q, Zhou X, Huang P, Wei J, Wang W, Zheng S. The performance of enhanced liver fibrosis (ELF) test for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 15;9(4): e92772. doi: 10.1371/journal.pone.0092772. PMID: 24736610; PMCID: PMC3988013.
12. Boyle M., Tiniakos D., Schattenberg J.M. et al. Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports*, 2019, vol. 3, pp.188–198. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.06.004.
13. Luo Y., Oseini A., Gagnon R. et al. An evaluation of the collagen fragments related to fibrogenesis and fibrolysis in nonalcoholic steatohepatitis. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, no. 1, p.12414. doi: 10.1038/s41598–018–30457-y.
14. Ishiba H., Sumida Y., Seko Y. et al. Type IV collagen 7S is the most accurate test for identifying advanced fibrosis in NAFLD with type 2 diabetes. *Hepatology communications*, 2020, vol. 0, no. 0, pp. 1–14. doi: 10.1002/hep4.1637.
15. Sumida Y., Yoneda M., Tokushige K. et al. FIB-4 First in the Diagnostic Algorithm of Metabolic-Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in the Era of the Global Metabodemic. *Life (Basel)*, 2021, vol. 11, no. 2, p.143. doi: 10.3390/life11020143.
16. Jang S.Y., Tak W. Y., Park S. Y. et al. Diagnostic efficacy of serum mac-2 binding protein glycosylation isomer and other markers for liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver diseases. *Annals of Laboratory Medicine*, 2021, vol. 41, no. 3, pp. 302–309. doi: 10.3343/alm.2021.41.3.302.

17. Nah EH, Cho S, Kim S, Kim HS, Cho HI. Diagnostic performance of Mac-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) in screening liver fibrosis in health checkups. *J Clin Lab Anal.* 2020 Aug;34(8): e23316. doi: 10.1002/jcla.23316. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32227396; PMCID: PMC7439422.
18. Park H., Jun D. W., Park H. K., Kim M. Clinical implications of serum Mac-2-binding protein glycan isomer as a novel biomarker of advanced hepatic fibrosis in diabetes. *Annals of translational Medicine*, 2020, vol. 8, no. 23, p. 1583. doi: 10.21037/atm-20-5216.
19. Tsuji Y., Namisaki T., Kaji K. et al. Comparison of serum fibrosis biomarkers for diagnosing significant liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020, vol. 20, no. 2, pp. 985–995. doi: 10.3892/etm.2020.8798.
20. Krawczyk M., Zimmermann S., Hess G. et al. Panel of three novel serum markers predicts liver stiffness and fibrosis stages in patients with chronic liver disease. *PLoS One*, 2017 Mar 16;12(3): e0173506. doi: 10.1371/journal.pone.0173506. Erratum in: *PLoS One*. 2017 Jun 2;12 (6): e0179205. PMID: 28301573; PMCID: PMC5354278.
21. Qi X., Liu X., Zhanget Y. al. Serum liver fibrosis markers in the prognosis of liver cirrhosis: a prospective observational study. *Medical Science Monitor*, 2016, vol. 22, pp. 2720–2730. doi: 10.12659/msm.900441.
22. Lin B., Ma Y., Wu S. et al. Novel serum biomarkers for noninvasive diagnosis and screening of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatic fibrosis. *OMICS*, 2019, vol. 23, no. 4, pp.181–189. doi: 10.1089/omi.2019.0035.