НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

UDK: 616.36-004-07:616.12-008.46

SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGI FONIDA METABOLIK ASSOTSIRLANGAN JIGAR YOG‘ KASALLIGIDA FIBROZNING NOINVAZIV DIAGNOSTIKASI: MUAMMO VA ISTIQBOLLAR

Parpibayeva Dinora Ayupovna – t.f.d.
Buvamuxamedova Nasiba Taxirovna – tayanch doktorant
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *Ushbu maqolada surunkali yurak yetishmovchiligi (SYY) va metabolik assotsirlangan jigar yog‘ kasalligi (MAJYK) komorbidligida jigar fibrozini erta noinvaziv diagnostikasiga bag‘ishlangan zamonaviy adabiyotlar tahlil qilingan. Ikki kasallikning epidemiologik va patofiziologik o‘zaro bog‘liqligi, elastografiya usulining venoz kongestiya sharoitidagi diagnostik cheklovlari yoritilgan. Alohida e’tibor NT-proBNP, CK-18 (M30) va PRO-C3 biomarkerlarining diagnostik ahamiyatiga qaratilgan — ular mos ravishda kardial kongestiya, gepatotsitlar apoptozi va faol fibrogenez jarayonlarini aks ettiradi. Ushbu uch markerni birlashtirgan integral diagnostik yondashuv, xususan elastografiya imkoniyati cheklangan klinik sharoitlarda, jigar fibrozini erta va ishonchli aniqlashning istiqbolli yo‘nalishi sifatida asoslangan.*

Kalit so‘zlar: *surunkali yurak yetishmovchiligi, metabolik assotsirlangan jigar yog‘ kasalligi, jigar fibrozi, erta diagnostika, NT-proBNP, sitokeratin-18, PRO-C3, noinvaziv biomarkerlar, komorbidlik.*

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Парпибаева Динора Аюповна – д.м.н.
Бувамухамедова Насиба Тахировна – базовый докторант
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *В статье представлен обзор современной литературы, посвящённой ранней неинвазивной диагностике фиброза печени при коморбидности хронической сердечной недостаточности (ХСН) и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП). Рассмотрены эпидемиологическая и патофизиологическая взаимосвязь между этими состояниями, а также диагностические ограничения эластографии в условиях венозного застоя. Особое внимание уделено диагностической значимости биомаркеров NT-proBNP, цитокератина-18 (CK-18, M30) и PRO-C3, отражающих соответственно кардиальный застой, апоптоз гепатоцитов и активный фиброгенез. Обоснован комплексный диагностический подход, объединяющий данные три маркера, как перспективное направление для раннего и достоверного выявления фиброза печени, особенно в клинических условиях с ограниченным доступом к эластографии.*

Ключевые слова: *хроническая сердечная недостаточность, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, фиброз печени, ранняя диагностика, NT-proBNP, цитокератин-18, PRO-C3, неинвазивные биомаркеры, коморбидность.*

NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF LIVER FIBROSIS IN METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC HEART FAILURE: CHALLENGES AND PROSPECTS

Parpibaeva Dinora Ayupovna – D.M.Sc.
Buvamukhamedova Nasiba Tahirovna – Ph.D. student
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract*. This article reviews current literature on the early non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with comorbid chronic heart failure (CHF) and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). The epidemiological and pathophysiological interrelationship between the two conditions is examined, along with the diagnostic limitations of elastography in the setting of venous congestion. Particular attention is given to the diagnostic value of NT-proBNP, cytokeratin-18 (CK-18, M30), and PRO-C3 biomarkers, which respectively reflect*

cardiac congestion, hepatocyte apoptosis, and active fibrogenesis. An integrated diagnostic approach combining these three markers is proposed as a promising strategy for the early and reliable detection of liver fibrosis, particularly in clinical settings where elastography is unavailable.

Keywords: *chronic heart failure, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, liver fibrosis, early diagnosis, NT-proBNP, cytokeratin-18, PRO-C3, non-invasive biomarkers, comorbidity.*

1. Kirish.

Surunkali yurak yetishmovchiligi (SYY) va metabolik assotsirlangan jigar yog‘ kasalligi (MAJYK, xalqaro adabiyotda MAFLD yoki uning oldingi termini NAFLD) so‘nggi o‘n yillikda tibbiyotning eng tez rivojlanayotgan ikki muammosiga aylandi. Ikkalasi ham metabolik sindrom bilan chambarchas bog‘liq bo‘lib, semizlik, qandli diabet va insulin rezistentligi kabi umumiy xavf omillariga ega. Jigar yog‘ kasalligining umumiy populyatsiyadagi tarqalganligi 25-30% ga yetishi, ayrim hisob-kitoblarda esa 25-45% oralig‘ida bo‘lishi ko‘rsatilgan [6,25].

Bu ikki kasallikning birgalikda uchrashi tasodifiy emas. Yirik retrospektiv tahlilda (173 966 bemor) MAJYK borligi keyingi 10 yil ichida yurak yetishmovchiligi rivojlanish xavfini sezilarli oshirishi (xavf nisbati taxminan 1,34) ko‘rsatilgan [24]. Saqlangan chiqarish fraksiyali yurak yetishmovchiligi (HFpEF) bemorlari orasida o‘tkazilgan tekshiruvda esa MAJYK 27% holatda, instrumental tekshiruv o‘tkazilganlar orasida esa 50% holatda aniqlangan - bu umumiy populyatsiyadagidan taxminan ikki barobar yuqori ko‘rsatkichdir [23]. Bundan tashqari, aynan shu tekshiruvda MAJYK bilan HFpEF bemorlarining 54% ida ilg‘or fibrozga xos MAJYK Fibrosis Score qiymatlari, 6,6% ida esa sirroz aniqlangani alohida e’tiborga loyiq [23].

Yirik kogort tadqiqotlarida biopsiya bilan tasdiqlangan MAJYK asosida yurak yetishmovchiligi va boshqa yirik kardiovaskulyar hodisalar xavfi taxminan 65% ga oshgani, va bu xavf jigar kasalligining og‘irlik darajasi (fibroz darajasi) bilan progressiv ravishda kuchayib borishi ko‘rsatilgan [27]. Shunday qilib, jigar fibrozining o‘zi nafaqat gepatologik, balki kardiovaskulyar prognoz nuqtai nazaridan ham muhim ko‘rsatkichga aylanadi. Shu bilan birga, jigar biopsiyasi - fibrozni aniqlashning “oltin standarti” hisoblansada, invazivligi, yuqori narxi, namuna olishdagi xatoliklari va kuzatuvchilar orasidagi farqlar sababli har bir bemorda qo‘llash imkonsiz. Shu sababli so‘nggi yillarda noinvaziv testlar (NIT) va qon biomarkerlariga bo‘lgan qiziqish sezilarli darajada oshgan [6].

Ushbu sharhning maqsadi - SYY va MAJYK komorbidligi sharoitida jigar fibrozini erta aniqlashning zamonaviy noinvaziv yondashuvlarini, xususan NT-proBNP, CK-18 (M30) va PRO-C3 biomarkerlarining ilmiy asoslarini tahlil qilish hamda ushbu yo‘nalishdagi metodologik bo‘shliqlarni aniqlashdan iborat.

2. Epidemiologik ko‘rsatkichlar va komorbidlikning klinik ahamiyati

SYY va MAJYK o‘rtasidagi epidemiologik bog‘liqlik bir necha yo‘nalishda o‘rganilgan. Birinchidan, MAJYK borligi yurak yetishmovchiligi rivojlanishining mustaqil xavf omili sifatida qaraladi: bu bog‘liqlik yosh guruhlaridan qat’i nazar, ham erkaklar (xavf nisbati ≈12,30), ham ayollarda (xavf nisbati ≈12,37) statistik ahamiyatga ega bo‘lgan [24]. Ikkinchidan, 11 million dan ortiq odamni qamragan 11 ta kuzatuv tadqiqotining birlashtirilgan tahlilida MAJYK borligi va yurak yetishmovchiligi rivojlanishi o‘rtasidagi bog‘liqlik ishonchli tasdiqlangan, bu natija alohida tadqiqotlarning tasodifiy topilmasi emasligini ko‘rsatadi [29].

Aksincha yo‘nalishda, ya’ni SYY bemorlari orasida MAJYKning tarqalganligini o‘rgangan tadqiqotlarda ham yuqori ko‘rsatkichlar qayd etilgan. Simptomatik SYY bilan og‘rigan bemorlar orasida o‘tkazilgan tekshiruvda jigar yog‘ infiltratsiyasining sezilarli qismda aniqlangani va bu guruh bemorlarning klinik xususiyatlari MAJYK bo‘lmagan guruhdan farq qilishi ko‘rsatilgan [31]. Shuningdek, o‘tkir koronar sindrom bilan og‘rigan bemorlar orasida ham MAJYK tarqalganligi umumiy populyatsiyaga nisbatan yuqoriroq bo‘lib, bu holat jismoniy faollikning pasayishi bilan bog‘liq ekanligi aniqlangan [30].

Bu ikki yo‘nalishli epidemiologik bog‘liqlik SYY va MAJYKning shunchaki ikkita mustaqil kasallik emas, balki umumiy patogenetik zanjirga ega bo‘lgan o‘zaro ta’sirlashuvchi holatlar ekanligini ko‘rsatadi — bu esa ularning komorbidligida fibrozni maxsus o‘rganishning ilmiy asosini tashkil etadi.

3. Komorbidlikning patofiziologik asoslari

SYY va MAJYK o‘rtasidagi bog‘liqlik ikki yo‘nalishli xarakterga ega. Bir tomondan, metabolik disfunksiya - insulin rezistentligi, sistemik yallig‘lanish, dislipidemiya, buzilgan glyukoza-lipid almashinuvi, renin-angiotenzin-aldosteron va simpatik nerv tizimi faolligining oshishi - yurak-qon tomir tizimiga salbiy ta’sir ko‘rsatib, miokard remodellanishi va funksional o‘zgarishlarni kuchaytiradi [25]. Bundan tashqari, oksidlanish stressi, yog‘ to‘qimasi tomonidan ishlab chiqariladigan adipokinlarning o‘zgarishi va ichak mikrobiotasining buzilishi ham ushbu jarayonda ishtirok etadi [25].

Ikkinchi tomondan, SYY natijasida yuzaga keladigan venoz kongestiya va past chiqarish fraksiyasi jigar to‘qimasida gipoksiya va sentrilobulyar shikastlanishga olib keladi - bu holat “kongestiv gepatopatiya” deb ataladi [4]. Surunkali venoz turg‘unlik natijasida jigar sinusoidlarida bosim oshadi, gepatotsitlar atrofiyaga uchraydi va uzoq muddatli ta’sir ostida perisinusoidal fibroz rivojlanishi mumkin. Shu tariqa, kardial mexanizm ham mustaqil ravishda jigar fibrogenezini kuchaytirishi mumkin - bu esa MAJYK fonida rivojlangan fibrozni kongestiya asosidagi

fibrozdan farqlashni metodologik jihatdan murakkablashtiradi.

Adabiyotlarda so‘nggi yillarda “gut-liver-heart” (ichak-jigar-yurak) o‘zaro ta’siri konsepsiyasi ham faol muhokama qilinmoqda - bunda ichak mikrobiotasining o‘zgarishi, metabolik endotoksemiya va bundan kelib chiqadigan sistemik yallig‘lanish MAJYK va kardiovaskulyar patologiyaning umumiy patogenetik zanjiri sifatida ko‘rib chiqiladi [4]. Bu konsepsiya SYY+MAJYK komorbidligida fibrozning nafaqat mahalliy (jigar yoki yurakka xos), balki sistemik yallig‘lanish jarayoni fonida rivojlanishini tushuntirishga xizmat qiladi.

4. Noinvaziv diagnostika usullari va ularning cheklovlari

4.1. Laborator skoring tizimlari

Noinvaziv testlar (NIT) ikki asosiy guruhga bo‘linadi: qon-asoslangan biomarkerlar (Enhanced Liver Fibrosis - ELF, Fibrosis-4 Index - FIB-4, NAFLD Fibrosis Score - NFS) va elastografik usullar [4]. FIB-4, NFS va APRI (AST/trombotsit nisbati) kabi oddiy skorlar keng qo‘llaniladi, chunki ular standart laborator ko‘rsatkichlar (transaminazalar, trombotsitlar soni, yosh, tana massasi indeksi) asosida hisoblanadi va qo‘shimcha qimmat uskuna talab qilmaydi. Bu ularni resurslari cheklangan klinik sharoitlarda, jumladan ko‘pgina mintaqaviy klinikalarda qo‘llash uchun amaliy jihatdan qulay qiladi.

Biroq bu skorlarning kamchiligi ham bor: ular jigarga xos bo‘lmagan omillar (masalan, yoshga bog‘liq trombotsitlar sonining o‘zgarishi, boshqa surunkali kasalliklar fonida transaminazalar darajasining o‘zgarishi) ta’siriga moyil bo‘lib, o‘rtacha diagnostik aniqlik zonasida ko‘p miqdordagi “aniqlanmagan” natijalar berishi mumkin. Bu, ayniqsa, ko‘p sonli komorbidliklarga ega bo‘lgan SYY bemorlarida diagnostik noaniqlikni kuchaytiradi.

4.2. Elastografiyaning SYY bemorlaridagi cheklovi

Tranzient elastografiya (FibroScan) va magnit-rezonans elastografiya jigar qattiqligini o‘lchashda keng qo‘llaniladi va odatda fibroz darajasining ishonchli bilvosita ko‘rsatkichi hisoblanadi. Biroq bu ko‘rsatkich faqat fibrozga emas, balki jigar venoz kongestiyasiga ham yuqori darajada sezgir bo‘lib, natijalarni soxta yuqori ko‘rsatishi mumkin [4]. Bu - SYY+MAJYK komorbidligini o‘rganishdagi eng muhim metodologik muammolardan biridir: dekompensatsiya holatidagi SYY bemorida yuqori jigar qattiqligi ko‘rsatkichi haqiqiy fibrozni emas, balki vaqtinchalik gemodinamik turg‘unlikni aks ettirishi mumkin.

Shu sababli SYY bemorlarida elastografiya natijalarini talqin qilishda alohida ehtiyotkorlik zarur, uni boshqa noinvaziv testlar, xususan qon biomarkerlari bilan birgalikda baholash tavsiya etiladi [4]. Bu holat aynan qon biomarkerlariga (jumladan NT-proBNP, CK-18, PRO-C3 kabi) asoslangan qo‘shimcha diagnostik yondashuvlarni ishlab chiqish zaruratini kuchaytiradi.

5. Kalit biomarkerlar: NT-proBNP, CK-18 va PRO-C3

Quyidagi jadvalda ushbu uch markerning biologik ma’nosi, diagnostik ahamiyati va asosiy cheklovlari qisqacha umumlashtirilgan:

Marker	Biologik ma’nosi	Diagnostik ahamiyati (AUC)	Asosiy cheklov
NT-proBNP	Yurak devor tarangligi, kongestiya darajasi	Fibroz uchun mustaqil marker sifatida past (spetsifik emas)	SYY holatining o‘zidan ta’sirlanadi, jigar bilan bevosita bog‘liq emas
CK-18 (M30)	Gepatotsitlar apoptozi	NASH/fibroz aniqlashda barqaror, ammo tadqiqotlar orasida farqlanadi [7]	Kardial to‘qimada ham ekspressiya qilinishi mumkin [14]
PRO-C3	III tip kollagen sintezi (faol fibrogenez)	0,75-0,90 (algoritm tarkibida) [16]	Ekstragepatik fibrotik jarayonlarda ham oshishi mumkin (tomir, o‘pka) [19]

5.1. NT-proBNP - kardial kongestiyaning ko‘rsatkichi

NT-proBNP yurak devor tarangligiga javoban ajraladigan neyrogormonal marker bo‘lib, SYY diagnostikasi va monitoringida markaziy o‘rin tutadi. Biroq uning gepatologik kontekstdagi ahamiyati bahsli: adabiyotlarda kardiak biomarkerlarning jigar kongestiyasini baholashdagi foydaliligi hali to‘liq isbotlanmagan deb ta’kidlanadi [4]. Shu sababli SYY+MAJYK komorbidligiga bag‘ishlangan tadqiqotlarda NT-proBNP ko‘pincha mustaqil fibroz markeri sifatida emas, balki kongestiya darajasini nazorat qiluvchi (statistik tuzatuvchi) o‘zgaruvchi sifatida ko‘p omilli modelga kiritiladi. Bu yondashuv CK-18 va PRO-C3 kabi jigarga xosroq markerlarning mustaqil hissasini aniqroq ko‘rsatishga imkon beradi.

5.2. CK-18 (M30) — gepatotsitlar apoptozi markeri

Sitokeratin-18 (CK-18) gepatotsitlarning asosiy oraliq filament oqsili bo‘lib, hujayra o‘limi boshlanganda qonga chiqadi. Kaspaza tomonidan parchalangan fragment (M30 antigeni) apoptoz markeri, to‘liq CK-18 (M65) esa nekroz markeri sifatida qaraladi [7,9]. 41 ta tadqiqot va 5815 bemorni qamragan yirik meta-tahlilda CK-18 (M30 va M65) NASH va fibrozni aniqlashda barqaror, ammo alohida tadqiqotlar orasida farq qiluvchi diagnostik samaradorlik ko‘rsatgani qayd etilgan [7].

Bundan tashqari, CK-18 nafaqat jigarda, balki dekompensatsiyalangan yurak to‘qimasida ham TNF-α bog‘liq yo‘l orqali ekspressiya qilinishi aniqlangan [14]. Bu topilma CK-18 darajasining SYY+MAJYK komorbidligi sharoitida ikki manbadan (jigar va yurak) kelib chiqishi mumkinligini ko‘rsatadi, bu esa markerni talqin qilishda qo‘shimcha ehtiyotkorlikni talab qiladi va dissertatsiya doirasida alohida tahlil qilinishi lozim bo‘lgan jihatdir.

5.3. PRO-C3 - faol fibrogenez markeri

PRO-C3 III tipdagi kollagenning shakllanish jarayonini aks ettiruvchi marker bo‘lib, mavjud fibrozning statik holatini emas, balki hozirgi vaqtda kechayotgan faol fibrogenez jarayonini to‘g‘ridan-to‘g‘ri ko‘rsatadi - bu uni FIB-4 yoki NFS kabi statik skorlardan farqlaydi. Surunkali gepatit C bemorlarida o‘tkazilgan tadqiqotda PRO-C3 sezilarli fibrozni (AUC 0,75) va sirrozni (AUC 0,76) aniqlashda FIB-4, APRI va GUCI skorlariga o‘xshash natija ko‘rsatgan; biroq uni yosh, trombotsitlar soni, tana massasi indeksi va xalqaro normallashtirilgan nisbat (INR) bilan birlashtirgan algoritmda diagnostik aniqlik 0,85–0,90 gacha oshgan [16].

Shunga o‘xshash natija boshqa gepatit C kogortida ham tasdiqlangan: PRO-C3 sezilarli fibrozni (≥F2 bosqich) F0-F1 bosqichlaridan farqlashda statistik ahamiyatli farq ko‘rsatgan, holbuki boshqa degradatsiya markerlari (C3M, C4M, C6M) faqat ilg‘or fibroz bosqichlarida farqlanish bergan [22]. Bu PRO-C3ning fibrozning erta bosqichlarini aniqlashda alohida ustunlikka ega ekanligini ko‘rsatadi — bu aynan “erta tashxislash” maqsadiga mos keladi.

Muhimi, PRO-C3 nafaqat jigar, balki tomir devori qattiqligi va kardiovaskulyar o‘lim xavfi bilan ham bog‘liqligi ko‘rsatilgan [19]. Bu topilma PRO-C3ning SYY+MAJYK komorbidligidagi ikki tomonlama (jigar va yurak) ahamiyatini asoslaydi va uni ushbu komorbidlik uchun ayniqsa istiqbolli marker sifatida ko‘rsatadi.

6. Metodologik muammolar va kelgusi tadqiqotlar yo‘nalishi

Mavjud adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, SYY va MAJYK komorbidligiga bag‘ishlangan tadqiqotlarning aksariyati ikki kasallikni alohida-alohida o‘rganadi: bir guruh tadqiqotlar MAJYKning yurak yetishmovchiligi xavfiga ta’sirini [24,27,29], boshqa guruh esa SYY bemorlarida jigar o‘zgarishlarining tarqalganligini o‘rganadi [23,31]. Ularning birgalikdagi (additiv yoki sinergik) ta’sirini, xususan fibroz progressiyasi nuqtai nazaridan, maxsus baholaydigan ishlar hali yetarli emas - garchi HFpEF bemorlarida MAJYK borligi ilg‘or fibroz va sirrozning yuqoriroq chastotasi bilan bog‘liqligi allaqachon qayd etilgan bo‘lsada [23].

Bundan tashqari, kardial va gepatik markerlarni birlashtirgan integral diagnostik modellar bo‘yicha tadqiqotlar hali cheklangan. Shuningdek, jigarga xos kollagen almashinuvi markerlari (masalan, PIIINP, P4NP 7S) yurak yetishmovchiligi bemorlarida mustaqil prognostik ahamiyat kasb etishi ko‘rsatilgan — xususan P4NP 7S markerining o‘tkir yurak yetishmovchiligi bilan gospitalizatsiya qilingan bemorlarda kasalxonadan chiqarilgandan keyingi xavfni prognoz qilishda PIIINPdan ustun bo‘lgani aniqlangan [18]. Biroq bu markerlarning aynan jigar fibrozi bilan bog‘liqligi SYY+MAJYK komorbidligi kontekstida alohida o‘rganilmagan.

Shu nuqtai nazardan, NT-proBNP, CK-18 va PRO-C3 markerlarini birlashtirgan integral diagnostik indeks yaratish — kongestiya (NT-proBNP), hujayra shikastlanishi (CK-18) va faol fibrogenez (PRO-C3) jarayonlarini bir vaqtning o‘zida qamrab oluvchi kompleks yondashuv sifatida — ilmiy yangilikka ega bo‘lishi mumkin. Bunday model, xususan FibroScan imkoniyati bo‘lmagan klinik sharoitlarda, arzon va amaliy jihatdan qo‘llash mumkin bo‘lgan alternativa sifatida ishlab chiqilishi tavsiya etiladi.

7. Xulosa

SYY va MAJYK o‘rtasidagi epidemiologik va patofiziologik bog‘liqlik bugungi kunda ilmiy jihatdan yaxshi asoslangan: har ikkala kasallik bir-birining rivojlanish xavfini oshiradi va ularning birgalikda uchrashi jigar fibrozining tezroq progressiyasi bilan bog‘liq bo‘lishi mumkin. Shu bilan birga, ushbu komorbidlik sharoitida fibrozni erta tashxislash klinik jihatdan muhim, ammo metodologik jihatdan murakkab masaladir. Elastografiyaning venoz kongestiyaga sezgirligi, standart laborator skorlarning kardial komponentni hisobga olmasligi ushbu yo‘nalishda yangi, kompleks diagnostik yondashuvlar ishlab chiqishni taqozo etadi.

NT-proBNP, CK-18 va PRO-C3 markerlarining birgalikdagi tahlili - mos ravishda kongestiya, hujayra shikastlanishi va faol fibrogenez jarayonlarini qamrab olgan holda - ushbu ilmiy-metodologik bo‘shliqni to‘ldirishga xizmat qilishi va SYY+MAJYK bemorlarida jigar fibrozini erta va ishonchli aniqlashning yangi, amaliy jihatdan qo‘llanma usulini yaratishga asos bo‘lishi mumkin.

ADABIYOTLAR

1. Ballestri S., Mantovani A., Baldelli E., et al. Liver Fibrosis Biomarkers Accurately Exclude Advanced Fibrosis and Are Associated with Higher Cardiovascular Risk Scores in Patients with NAFLD or Viral Chronic Liver Disease. Diagnostics. 2021;11:98.

2. Association Between Noninvasive Liver Fibrosis Scores and Heart Failure in a General Population. Journal of the American Heart Association. 2023.

3. The Liver in Heart Failure: From Biomarkers to Clinical Risk. PMC (MDPI, Nutrients). 2023.

4. New Insights into the Pathogenesis of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): Gut-Liver-Heart Crosstalk. Nutrients. 2023;15:3970.

5. Liver fibrosis assessed using non-invasive markers and genetic polymorphisms (PNPLA3 and TM6SF2), is associated with hospitalization or death

from heart failure: a prospective UK Biobank study. medRxiv. 2023.

6. Platelet-derived growth factor receptor-β as a non-invasive biomarker for liver fibrosis prediction in Egyptian diabetic patients with MAFLD. PMC.

7. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. PLOS One. 2020.

8. Serum Cell Death Biomarkers for Prediction of Liver Fibrosis and Poor Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis. PMC.

9. Visceral Obesity and Cytokeratin-18 Antigens as Early Biomarkers of Liver Damage. PMC. 2023.

10. AVIATION Study: Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Preliminary Efficacy Study of TERN-201 in Non-Cirrhotic NASH. ClinicalTrials.gov SAP.

11. Serum Cytokeratin-18 levels as a prognostic biomarker in advanced liver disease: a comprehensive meta-analysis. PMC. 2024.

12. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis. PubMed. 2020.

13. The Clinical Significance of Serum Apoptotic Cytokeratin 18 Neoepitope M30 (CK-18 M30) and MMP-2 Levels in Chronic Hepatitis B Patients with Cirrhosis. PMC.

14. Cytokeratin 18 as a Novel Biomarker in Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy. PMC. 2024.

15. Karsdal M.A., et al. PRO-C3: a new and more precise collagen marker for liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2018;53(1).

16. Effect of Peritoneal Dialysis on Serum Fibrosis Biomarkers in Patients with Refractory Congestive Heart Failure. PMC. 2019.

17. Utility of collagen-derived peptides as markers of organ injury in patients with acute heart failure. PMC. 2020.

18. Plasma levels of PRO-C3, a type III collagen synthesis marker, are associated with arterial stiffness and increased risk of cardiovascular death. Atherosclerosis. 2023.

19. Extracellular Matrix in Heart Disease: Focus on Circulating Collagen Type I and III Derived Peptides as Biomarkers of Myocardial Fibrosis in Heart Failure. PMC. 2022.

20. Procollagen C-Proteinase Enhancer 1 (PCPE-1) is a marker of myocardial fibrosis and impaired cardiac function in a murine model of pressure overload. bioRxiv.

21. Markers of Collagen Remodeling Detect Clinically Significant Fibrosis in Chronic Hepatitis C Patients. PLOS One. 2015.

22. Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. PMC. 2020.

23. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and risk of new-onset heart failure: a retrospective analysis of 173,966 patients. PMC. 2023.

24. Non-alcoholic fatty liver disease as an emerging risk factor for heart failure. PMC. 2023.

25. Risk of Heart Failure in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: JACC Review Topic of the Week. JACC. 2022.

26. The Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Its Association with Physical Function and Prognosis in Patients with Acute Coronary Syndrome. PMC.

27. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance. PubMed. 2018.

28. NAFLD Linked With Increased Heart Failure Risk (meta-analysis summary, 11 million patients). Medscape. 2022.