

## Вивчення фактора росту фібробластів 21 у хворих із коморбідністю неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби

О. Я. Бабак<sup>A,E,F</sup>, К. А. Лапшина<sup>ID</sup> \*<sup>B,C,D</sup>

Харківський національний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – вивчення стану паренхіми печінки та рівнів фактора росту фібробластів 21 (FGF-21) у плазмі крові хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ).

**Матеріали та методи.** Обстежили 60 хворих на НАЖХП віком від 30 до 60 років (середній вік – 50,1 ± 6,9 року). Група контролю – 20 практично здорових добровольців. Статистично значущих відмінностей за гендерним розподілом у групах пацієнтів не було. В усіх пацієнтів визначали клініко-лабораторні показники крові, сечі та біохімічні показники крові. Визначення FGF-21 здійснювали імуноферментним методом у плазмі крові, використовуючи набори ELISA.

**Результати.** Оцінювання стану паренхіми печінки показало, що у хворих на НАЖХП на тлі ГХ переважала стадія фіброзу печінки (ФП) F2–3 – 60 % випадків. Залежно від стадії ФП визначили зростання ферментативної активності печінки ( $p < 0,05$ , крім порівняння результатів хворих зі стадіями F0 та F1), показників ліпідного профілю ( $p < 0,001$ ) та HOMA-індексу ( $p < 0,05$ ). Підвищення рівня FGF-21 виявили в усіх хворих на НАЖХП на тлі ГХ, в яких він був більшим за показник практично здорових осіб у 3,4 раза ( $p = 0,001$ ). Виявили також його підвищення залежно від стадії фібротичних змін у печінці ( $p < 0,05$ , крім порівняння результатів хворих зі стадіями F1 та F2–3). Кореляції, які визначили, підтверджують патогенетичний зв'язок між FGF-21 і розвитком запалення в печінці ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Рівні FGF-21 у плазмі крові хворих на НАЖХП на тлі ГХ перевищують показники групи контролю, зростають зі збільшенням ступеня фіброзу печінки та асоціюються з порушенням ліпідного та вуглеводного метаболізму хворих. Результати характеризують цитокін, який дослідили, як перспективний предикторний маркер прогресування НАЖХП.

### Ключові слова:

неалкогольна  
жирова хвороба  
печінки,  
гіпертонічна  
хвороба,  
фіброз печінки,  
фактор росту  
фібробластів-21.

Запорізький  
медичний журнал.  
2020. Т. 22, № 2(119).  
С. 161-165

### \*E-mail:

ekaterinalapshyna@gmail.com

## The fibroblasts growth factor 21 study in patients with non-alcoholic fatty liver disease and hypertension comorbidities

O. Ya. Babak, K. A. Lapshyna

**The purpose** of the study was to evaluate the fibroblast growth factor 21 levels (FGF-21) in blood plasma and the liver parenchyma state in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with hypertension.

**Materials and methods.** 60 NAFLD patients aged 30 to 60 years were examined. The average age of the patients was (50.1 ± 6.9) years. The control group consisted of 20 practically healthy volunteers. All the patients were diagnosed with NAFLD, traditionally examined by clinical and laboratory methods, assessed for trophological status and lipid metabolism. The determination of FGF-21 was performed by the immune enzyme method in blood plasma using ELISA kits.

**Results.** Evaluation of the liver parenchyma state demonstrated that in patients with NAFLD and hypertension, the F2-3 stage of fibrosis predominated in 60 % of cases. Depending on the existing stage of fibrosis, there was an increase in the liver enzymatic activity ( $P < 0.05$ , except the comparison results in patients with F0 and F1 stages), lipid profile ( $P < 0.001$ ) and HOMA index ( $P < 0.05$ ). An increase in the level of FGF-21 was detected in all NAFLD patients with hypertension and 3.4 times ( $P = 0.001$ ) exceeded the parameters of practically healthy persons as well as its dependence on the stage of the liver fibrotic changes ( $P < 0.05$ , except the comparison results in patients with F1 and F2-3 stages). The correlations revealed confirm the pathogenetic relationship between FGF-21 and the liver inflammation development ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The FGF-21 levels in the blood plasma of NAFLD patients with hypertension exceed the parameters of the control group, are higher with increasing degree of liver fibrosis and associated with metabolic disorders in patients. The results obtained characterize the cytokine FGF-21 as a promising predictor marker for NAFLD progression.

### Key words:

non-alcoholic  
fatty liver disease,  
hypertension,  
liver fibrosis,  
fibroblast growth  
factor-21.

Zaporozhye  
medical journal  
2020; 22 (2), 161-165

## Изучение фактора роста фибробластов 21 у больных с коморбидностью неалкогольной жировой болезни печени и гипертонической болезни

О. Я. Бабак, Е. А. Лапшина

**Цель работы** – изучение уровней фактора роста фибробластов 21 (FGF-21) в плазме крови и состояния паренхимы печени больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на фоне гипертонической болезни (ГБ).

**Материалы и методы.** Обследованы 60 больных НАЖБП в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст – 50,1 ± 6,9 года). Группу контроля составили 20 практически здоровых добровольцев. Статистически значимых различий по гендерному

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, фиброз печени, фактор роста фибробластов-21.

Запорожский медицинский журнал. 2020. Т. 22, № 2(119). С. 161-165

распределению в группах пациентов не было. У всех пациентов определяли клинико-лабораторные показатели крови, мочи и биохимические показатели крови. Определение FGF-21 проводили иммуноферментным методом в плазме крови, используя наборы ELISA.

**Результаты.** Оценка состояния паренхимы печени показала, что у больных НАЖБП на фоне ГБ преобладала стадия фиброза печени F2–3 – 60 % случаев. В зависимости от стадии фиброза возрастали ферментативная активность печени ( $p < 0,05$ , кроме сравнения результатов больных со стадиями F0 и F1), показатели липидного профиля ( $p < 0,001$ ) и HOMA-индекса ( $p < 0,05$ ). Повышение уровня FGF-21 установлено у всех больных НАЖБП на фоне ГБ, у которых он превышал показатели практически здоровых лиц в 3,4 раза ( $p = 0,001$ ). Установлено также его повышение в зависимости от стадии фибротических изменений в печени ( $p < 0,05$ ; кроме сравнения результатов больных со стадиями F1 и F2–3). Установленные корреляции подтверждают патогенетическую связь между FGF-21 и развитием воспаления печени ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Уровни FGF-21 в плазме крови больных НАЖБП на фоне ГБ превышают показатели группы контроля, возрастают с повышением степени фиброза печени и ассоциируются с нарушением липидного и углеводного метаболизма больных. Полученные результаты характеризуют исследуемый цитокин как перспективный предикторный маркер прогрессирования НАЖБП.

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одна з найпоширеніших хронічних хвороб печінки. За статистичними даними, залежно від діагностичного методу, віку, статі та етнічності НАЖХП виявляють у 17–46 % дорослого населення [3]. Метааналіз досліджень, що загалом включав 8 515 431 осіб, показав світову поширеність НАЖХП у дорослих на рівні 25 % [12].

Дослідження, що оцінювали поширеність артеріальної гіпертензії (АГ) у хворих НАЖХП серед пацієнтів з неалкогольним стеатозом, виявили супутню АГ у 39,34 %, а при стеатогепатиті – в 67,97 % випадків. За даними аналізу хворих на гіпертонічну хворобу, в 50 % діагностують НАЖХП. Розвиток НАЖХП підвищує ризик захворюваності на гіпертонічну хворобу та є її незалежним предикторним фактором [9]. Отже, експерти рекомендують при НАЖХП виявляти серцево-судинні захворювання незалежно від традиційних факторів ризику, а при високому ризику розвитку чи наявності серцево-судинних захворювань – проводити скринінг на НАЖХП [3].

Основний предиктор захворюваності та смертності від патології печінки в пацієнтів із НАЖХП – фіброз високого ступеня. Тому його діагностика у хворих на НАЖХП стає обов'язковою. Рекомендації EASL-EASD-EASO визначають, що наявність НАЖХП потребує оцінювання стадії фіброзу печінки та некрозапальної активності як скринінгу. Одним із тестів, що офіційно визнані Європейською і Американською Асоціаціями захворювань печінки, є Fibrotest (Biopredictive) – неінвазивний тест, який показує стадії фіброзу (F0–F4) згідно з міжнародною системою оцінювання фіброзу печінки METAVIR (чутливість 70 %, специфічність 80 % для F1; 100 % для F2, F3 і F4) [1,9].

За останнє десятиріччя багато досліджень спрямовані на пошук біомаркерів, що спрощували б діагностику неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), але тільки деякі з них пройшли незалежну валідацію із «золотим стандартом» нозології – біопсією печінки.

Привертає увагу фактор росту фібробластів 21 (FGF-21) – один із перспективних біомаркерів, що відіграє роль у патогенезі НАЖХП та показує прозапальну активність жирової тканини. Найважливішими властивостями FGF-21, що можуть бути використані для діагностики та лікування НАЖХП, є залежність від експресії мРНК у гепатоцитах, здатність покращувати чутливість і резистентність до інсуліну. Показано, що високі рівні цитокину FGF-21 у хворих НАЖХП пов'язані

з мітохондріальною дисфункцією – однією з ключових ланок патогенезу НАЖХП, надлишковою жировою тканиною печінки та резистентністю до інсуліну [10]. Результати дали можливість авторам рекомендувати використання FGF-21 як біомаркер для НАСГ [4,6,11].

Тривають дослідження ролі різноманітних біомаркерів, але результати суперечливі, а це зумовлює необхідність продовження визначення діагностичної ролі та участі цих цитокінів у механізмах формування НАСГ.

### Мета роботи

Вивчення рівнів фактора росту фібробластів 21 у плазмі крові та стану паренхіми печінки хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 хворих на НАЖХП у поєднанні із ГХ віком від 30 до 60 років (середній вік –  $50,1 \pm 6,9$  року). Група контролю – 20 практично здорових добровольців. Серед пацієнтів, яких залучили в дослідження, 32 (53,33 %) чоловіків, 28 (46,66 %) жінок. Статистично значущих відмінностей за гендерним розподілом у групах пацієнтів не було.

Усім пацієнтам визначали клініко-лабораторні показники крові, сечі та біохімічні показники крові. Діагноз НАЖХП встановили відповідно до критеріїв, що викладені у клінічному протоколі Європейської асоціації гастроентерологів сумісно з Асоціацією з вивчення діабету, Асоціацією з вивчення ожиріння [11].

Визначення FGF-21 здійснили імуноферментним методом у плазмі крові, використовуючи набори Human ELISA Kit виробництва фірми Biotec (КНР) у Центральній науково-дослідній лабораторії Харківського національного медичного університету за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (2014 р., США). Стан паренхіми печінки дослідили за допомогою біохімічного тесту Fibrotest (Biopredictive). Ехосонаграфічне обстеження органів черевної порожнини виконали натщесерце з використанням ультразвукового сканера експертного класу «Vivid-3» («General Electric», США).

Критерії залучення в дослідження: дифузні захворювання сполучної тканини, онкологічні захворювання, гострі запальні захворювання, вірусні гепатити в анамнезі, токсичні (алкогольні), лікарські, вроджені метаболічні захворювання печінки.

Обстеження здійснили за міжнародними стандартами, враховуючи вимоги Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження», 1964 р. (перегляд 2008 р.).

Статистично результати опрацювали за допомогою пакетів комп'ютерних програм «Excel 2010» (Microsoft), SPSS 19 для Windows. Кількісні змінні описували такими параметрами: медіаною (Me), 25 і 75 процентилями (Me [Q1; Q2]); якісні ознаки – як частоту подій. Для визначення характеру розподілу результатів використовували критерій Шапіро–Уїлка. Для визначення вірогідності відмінностей, порівнюючи дві незалежні вибірки, використовували критерій Манна–Уїтні (U), залежних – критерій Вілкоксона (W). Частоту ознак у групах порівнювали за допомогою критерію  $\chi^2$ . Для визначення залежності між змінними виконували кореляційний аналіз із розрахунком коефіцієнта рангової кореляції Спірмена. Під час побудови прогностичних імовірнісних моделей використовували логістичний регресійний аналіз. Вірогідним для всіх процедур статистичного аналізу вважали рівень значущості  $p < 0,05$ .

## Результати

Під час оцінювання стану паренхіми печінки за допомогою тесту Fibrotest (Biopredictive) у хворих основної групи виявили, що у 13 % фіброз відсутній, ступінь F1 визначили у 27 %, ступінь F2–3 мали 60 % хворих (рис. 1).

Для оцінювання змін функціонального стану печінки у хворих НАЖХП на тлі ГХ дослідили її ферментативну активність. При збільшенні стадії фіброзу виявили зростання показників ферментативної активності печінки: аспартатамінотрансферази (АсАТ), аланінамінотрансферази (АлАТ). Під час аналізу цих показників у хворих НАЖХП на тлі ГХ, порівнюючи зі стадією фіброзу F0, виявили вірогідно вищі значення у групі хворих зі стадією F2–3, а також між групами F1 і F2–3 ( $p_2 < 0,05$ ,  $p_3 < 0,05$ ). Порівняння результатів між групами зі стадією фіброзу F0 із групою F1 показало тільки тенденцію до зростання активності запального процесу в печінці (рис. 2).

Порівняно з показниками групи контролю ліпідний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ характеризувався вірогідно вищими рівнями загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) і зниженням протиатерогенного показника холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ),  $p < 0,001$  (рис. 3).

Вірогідно вищі рівні інсуліну та вищий рівень інсулінорезистентності – показник НОМА-індекс – виявили у хворих основної групи порівняно з групою контролю. Так, середній рівень інсуліну у хворих на НАЖХП на тлі ГХ становив 6,06 (5,5; 6,3) проти 2,7 (2,1; 3,4) у групі контролю ( $p < 0,001$ ).

Отже, при поєднаному перебігу НАЖХП і ГХ вираженіша інсулінорезистентність зумовлює формування гіпертригліцеридемії при збереженні гіперінсулінемії. Це створює передумови для накопичення надлишкового жиру в печінці та змін її ферментативної активності, появи запалення, спричиняє прогресування стеатозу у хворих на НАЖХП.

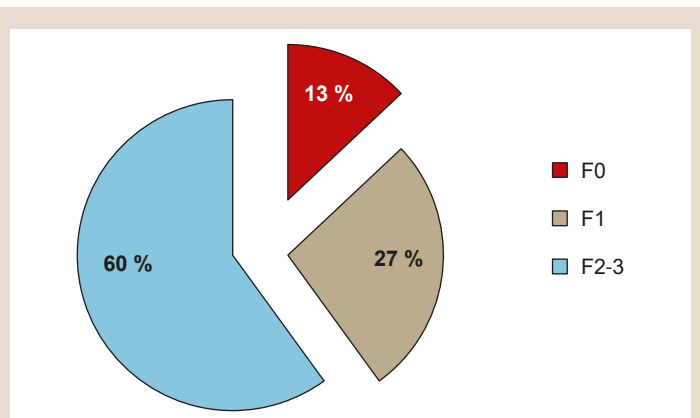


Рис. 1. Поділ хворих на НАЖХП на тлі ГХ залежно від стадії фіброзу печінки.

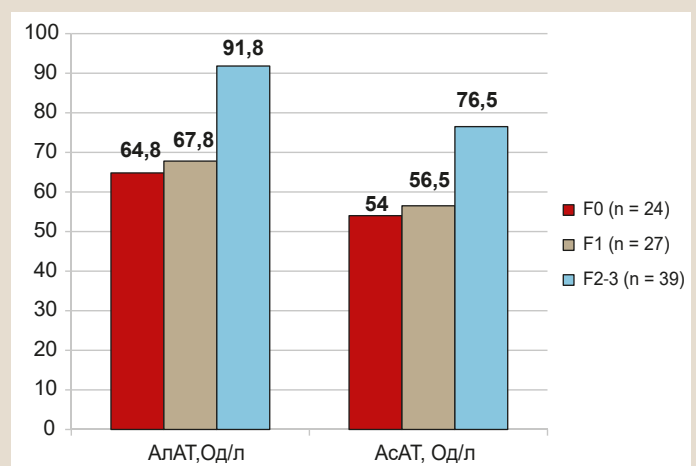


Рис. 2. Показники ферментативної активності печінки залежно від ступеня фіброзу печінки у хворих НАЖХП на тлі ГХ.

$p < 0,01$  між всіма стадіями, крім F0 і F1.

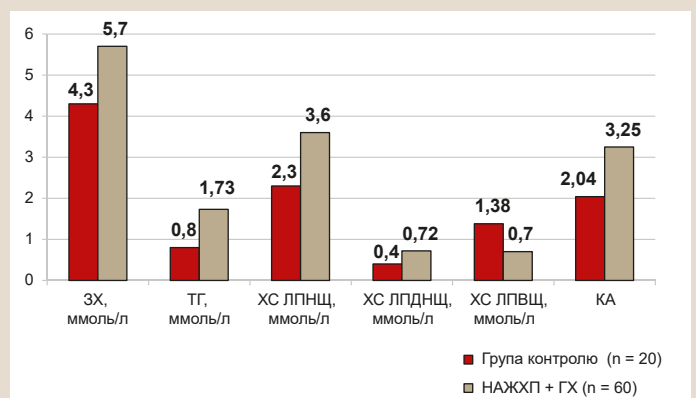


Рис. 3. Ліпідний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ порівняно з групою контролю.

$p < 0,05$ : різниця між показниками основної групи та групи контролю вірогідна.

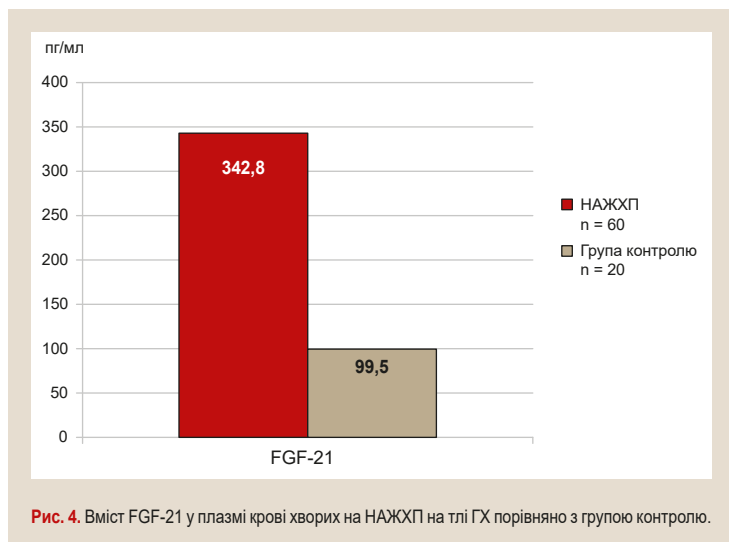
Підвищення рівня FGF-21 виявили в усіх хворих на НАЖХП на тлі ГХ, він перевищував показники практично здорових осіб у 3,4 раза ( $p = 0,001$ ) (рис. 4).

Доведено наявність кореляційних зв'язків між FGF-21 і показниками метаболічного профілю. Коефіцієнт кореляції цитокіну, який вивчили, з індексом маси тіла свідчить про слабкий прямий зв'язок із FGF-21 –  $r = +0,31$  ( $p = 0,001$ ). Також слабкий прямий

**Таблиця 1.** Рівні FGF-21 у хворих на НАЖХП у поєднанні з ГХ залежно від стадії ФП

Показник, одиниці вимірювання	F0	F1	F2-3	p
FGF-21, пг/мл	274,2 (269,8; 317,4)	347,7 (295,0; 416,8)	387,4 (303,0; 458,2)	$p_1 < 0,012$ $p_2 < 0,01$ $p_3 < 0,05$

$p_1 < 0,05$ : різниця між хворими зі стадією ФП F0 і F1 статистично значуща;  
 $p_2 < 0,05$ : різниця між хворими зі стадією ФП F0 і F2-3 статистично значуща;  
 $p_3 < 0,05$ : різниця між хворими зі стадією ФП F1 і F2-3 статистично значуща.



**Рис. 4.** Вміст FGF-21 у плазмі крові хворих на НАЖХП на тлі ГХ порівняно з групою контролю.

зв'язок біомаркера виявили з показниками ліпідного профілю:  $r = +0,41$  із ЗХ,  $r = +0,36$  – ТГ,  $r = +0,44$  – ХС ЛПНЩ,  $r = +0,34$  – ХС ЛПДНЩ,  $r = +0,42$  із КА ( $p = 0,001$ ); та вуглеводного обміну:  $r = +0,48$  із глюкозою,  $r = +0,41$  з інсуліном,  $r = +0,42$  з НОМА-індексом ( $p = 0,001$ ). Зворотний слабкий кореляційний зв'язок визначили між рівнем FGF-21 та ХС ЛПВЩ –  $r = -0,39$  ( $p = 0,001$ ). Середній ступінь кореляції встановили з лужною фосфатазою (ЛФ) –  $r = +0,61$ , АсАТ та АлАТ –  $r = +0,57$  та  $r = +0,59$  відповідно ( $p = 0,001$ ). Аналіз результатів кореляційного зв'язку свідчить, що з підвищенням запальної активності печінки (збільшення зростання рівнів АсАТ, АлАТ, ЛФ) підвищується синтез FGF-21, глюкози, проатерогенних показників ліпідного профілю (ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, КА), зменшується синтез протиатерогенного показника (ХС ЛПВЩ). Отже, кореляції, які визначили, підтверджують патогенетичний зв'язок між FGF-21 та розвитком запалення в печінці.

Середні значення FGF-21 вірогідно підвищувалися залежно від стадії фібротичних змін у печінці й активності запальних змін у ній (табл. 1). Це свідчить про безпосередню роль цитокінів, що дослідили, в механізмах формування активніших стадій НАЖХП, а отже вони можуть бути додатковими діагностичними маркерами.

### Обговорення

Результати дослідження не суперечать даним світової медичної літератури. У роботі Barb D. et al. (2019) описано зростання рівня FGF-21 у хворих на НАСГ у поєднанні з ожирінням і діабетом 2 типу. FGF-21 у плазмі був більшим у пацієнтів із НАСГ ( $453 \pm 262$  пг/мл) порівняно з

пацієнтами без НАСГ ( $341 \pm 198$  пг/мл,  $p = 0,03$ ) або без НАЖХП ( $325 \pm 289$  пг/мл,  $p = 0,02$ ). Рівні FGF-21 у плазмі крові збільшувалися з тяжкістю запалення ( $p = 0,02$ ), найбільше – зі зростанням фіброзу ( $p < 0,001$ ), але не стеатозу ( $p = 0,60$ ). Автори зробили висновок: FGF-21 плазми корелює з тяжкістю стеатогепатиту, зокрема фіброзу, в пацієнтів із НАСГ, а визначення біомаркера може допомогти ідентифікувати пацієнтів із найвищим ризиком прогресування захворювання [2].

Підвищений рівень FGF-21 виявили також за наявності НАЖХП у хворих. У низці робіт вивчали взаємозв'язки FGF-21 із цією патологією. Li H. et al. повідомили, що рівень FGF-21 у пацієнтів із НАЖХП був істотно вищим ( $402,38 [242,03, 618,25]$  пг/мл), ніж у контрольній групі ( $198,62 [134,96, 412,62]$  пг/мл) ( $p < 0,01$ ). У цій роботі також повідомляється, що рівень FGF-21 позитивно корелював із вмістом ТГ ( $p < 0,01$ ). Крім того, автори дослідження вважають FGF-21 одним із ключових регуляторів ліпідного обміну печінки в організмі людини, припускають, що його рівень у плазмі крові потенційно може бути використаний як біомаркер для НАЖХП [5]. Stein S. et al. (2010) виявили позитивну кореляцію з дисліпідемією. Semba R. et al. (2012) опублікували дані, що свідчать про підвищення рівнів FGF-21 у плазмі крові у хворих на артеріальну гіпертензію [7,8].

Отже, кореляційний зв'язок FGF-21 із названими показниками демонструє участь жирової тканини у функціональних розладах печінки [8]. Високі показники ферментативної активності печінки – АсАТ та АлАТ – свідчать про наявність синдрому цитолізу у хворих на НАЖХП на тлі ГХ. Виявлене підвищення показників ліпідного профілю в обстежених вказує на наявність гіпер- і дисліпідемії за проатерогенним типом, що збільшується в пацієнтів із надлишковою вагою, а кореляційний зв'язок із FGF-21 демонструє поглиблення цих змін у хворих на НАЖХП на тлі ГХ.

Результати, які отримали, показують зростання рівнів цитокіну з підвищенням стадії ФП у пацієнтів при поєднанні НАЖХП і ГХ. Вірогідне зростання рівнів FGF-21 зі збільшенням стадії ФП свідчить, що визначення цього біомаркера можна використовувати як оцінювальний критерій ФП у хворих з аналізованою коморбідністю, що відповідає результатам досліджень останніх років.

### Висновки

1. Метаболічний профіль хворих на НАЖХП на тлі ГХ характеризується зростанням ферментативної активності печінки, підвищенням рівнем холестерину та його фракцій і гіперінсулінемією.
2. Підвищення рівнів FGF-21 у плазмі крові характерне для хворих із поєднанням НАЖХП і ГХ та асоціюється з порушенням метаболічного стану.
3. Виявили зростання рівнів FGF-21 у плазмі крові обстежених із підвищенням ступеня фіброзу печінки, що дає змогу розглядати цей цитокін як предикторний маркер фіброзу печінки при поєднанні НАЖХП і ГХ.

**Перспективи подальших досліджень.** Пошук малоінвазивних скринінгових стратегій для діагностики та оцінювання прогресування фіброзу печінки у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, враховуючи кардіоваскулярний ризик – перспективний напрям наступних досліджень.

**Фінансування**

Робота виконана в рамках НДР Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з ураженням коморбідності» № держреєстрації 0118U000937.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2019

Після доопрацювання / Revised: 22.07.2019

Прийнято до друку / Accepted: 05.09.2019

**Відомості про авторів:**

Бабак О. Я., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3278-663X

Лапшина К. А., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 1, Харківський національний медичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-5340-3637

**Information about authors:**

Babak O. Ya., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Lapshyna K. A., MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Internal Medicine 1, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

**Сведения об авторах:**

Бабак О. Я., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

Лапшина Е. А., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 1, Харьковский национальный медицинский университет, Украина.

**Список літератури**

- [1] Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением / Н. Л. Денисов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. Т. 27. № 1. С. 62-71.
- [2] Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes / D. Barb, F. Bril, S. Kalavalapalli, K. Cusi. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019. Vol. 104. Issue 8. P. 3327-3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>
- [3] 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). Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*. 2016. Vol. 9. Issue 2. P. 65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- [4] Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. He et al. *BioMed Research International*. 2017. Vol. 2017. P. 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [5] Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride / H. Li et al. *Journal Of Hepatology*. 2010. Vol. 53. Issue 5. P. 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.018>
- [6] Santoro N., Caprio S. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in obese adolescents: A looming marker of cardiac dysfunction. *Hepatology*. 2016. Vol. 59. Issue 2. P. 372-374. <https://doi.org/10.1002/hep.26663>
- [7] Relationship of Serum Fibroblast Growth Factor 21 with Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance: The Baltimore Longitudinal Study of Aging / R. D. Semba et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97. Issue 4. P. 1375-1382. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2823>
- [8] Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia / S. Stein et al. *Metabolism*. 2010. Vol. 59. Issue 1. P. 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.003>
- [9] Sung K.-C., Wild S. H., Byrne C. D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of Hepatology*. 2014. Vol. 60. Issue 5. P. 1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.009>
- [10] Trebicka J., Schierwagen R. Hepatic mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: Read-out or reason? *Hepatology*. 2016. Vol. 63. Issue 5. P. 1729-1732. <https://doi.org/10.1002/hep.28482>
- [11] Apoptosis markers related to pathogenesis of pediatric chronic hepatitis C virus infection: M30 mirrors the severity of steatosis / P. Valva et al. *Journal of Medical Virology*. 2010. Vol. 82. Issue 6. P. 949-957. <https://doi.org/10.1002/jmv.21699>
- [12] Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi et al. *Hepatology*. 2016. Vol. 64. Issue 1. P. 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>
- [1] Denisov, N. L., Grinevich, V. B., Chernetsova, Ye. V., Kravchuk, Yu. A., & Ivashkin, K. V. (2017). Rol' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni v formirovaniі ateroskleroticheskogo porazheniya sosudistoi stenki u patsientov s abdominal'nym ozhireniem [The role of non-alcoholic fatty liver disease in the formation of atherosclerotic vascular lesions in patients with abdominal obesity]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*, 27(1), 62-71. [in Russian].
- [2] Barb, D., Bril, F., Kalavalapalli, S., & Cusi, K. (2019). Plasma Fibroblast Growth Factor 21 Is Associated With Severity of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Obesity and Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(8), 3327-3336. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02414>
- [3] 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). (2016). Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obesity Facts*, 9(2), 65-90. <https://doi.org/10.1159/000443344>
- [4] He, L., Deng, L., Zhang, Q., Guo, J., Zhou, J., Song, W., & Yuan, F. (2017). Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2017, Article 9729107. <https://doi.org/10.1155/2017/9729107>
- [5] Li, H., Fang, Q., Gao, F., Fan, J., Zhou, J., Wang, X., Zhang, H., Pan, X., Bao, Y., Xiang, K., Xu, A., & Jia, W. (2010). Fibroblast growth factor 21 levels are increased in nonalcoholic fatty liver disease patients and are correlated with hepatic triglyceride. *Journal Of Hepatology*, 53(5), 934-940. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.05.018>
- [6] Santoro, N., & Caprio, S. (2014). Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis in obese adolescents: A looming marker of cardiac dysfunction. *Hepatology*, 59(2), 372-374. <https://doi.org/10.1002/hep.26663>
- [7] Semba, R. D., Sun, K., Egan, J. M., Crasto, C., Carlson, O. D., & Ferrucci, L. (2012). Relationship of Serum Fibroblast Growth Factor 21 with Abnormal Glucose Metabolism and Insulin Resistance: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(4), 1375-1382. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2823>
- [8] Stein, S., Stepan, H., Kratzsch, J., Verlohren, M., Verlohren, H.-J., Drynda, K., Lössner, U., Blüher, M., Stumvoll, M., & Fasshauer, M. (2010). Serum fibroblast growth factor 21 levels in gestational diabetes mellitus in relation to insulin resistance and dyslipidemia. *Metabolism*, 59(1), 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.003>
- [9] Sung, K.-C., Wild, S. H., & Byrne, C. D. (2014). Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. *Journal of Hepatology*, 60(5), 1040-1045. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.009>
- [10] Trebicka, J., & Schierwagen, R. (2016). Hepatic mitochondrial dysfunction in nonalcoholic steatohepatitis: Read-out or reason? *Hepatology*, 63(5), 1729-1732. <https://doi.org/10.1002/hep.28482>
- [11] Valva, P., De Matteo, E., Galoppo, M. C., Gismondi, M. I., & Preciaco, M. V. (2010). Apoptosis markers related to pathogenesis of pediatric chronic hepatitis C virus infection: M30 mirrors the severity of steatosis. *Journal of Medical Virology*, 82(6), 949-957. <https://doi.org/10.1002/jmv.21699>
- [12] Younossi, Z. M., Koenig, A. B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., & Wymer, M. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64(1), 73-84. <https://doi.org/10.1002/hep.28431>