

Abstract

УДК 616.36+616.12-008.331.1+616-056.52

**O. I. Kocherzhat,**  
*Ivano-Frankivsk National Medical  
University, 2 Halytska st., Ivano-  
Frankivsk, 76000 Ukraine*

**EVALUATION OF MARKERS OF TARGET ORGANS  
PRECLINICAL DAMAGE IN PATIENTS WITH NON-  
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE COMBINED WITH  
METABOLIC SYNDROME DEPENDING ON THE OBESITY  
STAGE**

**Purpose.** To assess the indicators of early predictors of NAFLD in patients with MS by assessing the functional state of the liver and systemic inflammation, depending on the degree of obesity.

**Material and methods.** The study included 90 patients with NAFLD, divided in to 3 groups: group 1 – 30 patients with NADH without MS, group 2 – patients with NADH combined with MS: with BMI 25 – 29.9 kg/m<sup>2</sup> (n = 30) – group 2a, with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> (n = 30) – group 2b. The control group consisted of 20 apparently healthy individuals. All patients were evaluated for the activity of ALT, AST, LDH, SDH, CHE, total bilirubin level; levels of leptin, adiponectin, TNF- $\alpha$ .

**Results.** Significant increase in the level of SDH in patients of both groups was found. In patients of group 2a LDH level exceeded the value in healthy persons by 2.5 times ( $p < 0.05$ ) and was 1.3 times higher than in patients of group 1 ( $p < 0.05$ ); in patients of group 2b was exceeded the control index in 3.7 times ( $p < 0.05$ ), in 1,6 times as compared to the patients of group 1 ( $p < 0.05$ ) and 1,3 times in comparison with patients of group 2a ( $p < 0.05$ ). The activity of CHE in patients of group 1 significantly was not different from the index of control ( $p > 0.05$ ), in patients of group 2b significant decrease of CHE activity was found ( $p < 0.05$ ). The presence of hyperleptinemia, hypoadiponectinemia, and systemic inflammatory response according to the level of TNF - $\alpha$  was characteristic for patients with NAFLD and MS.

**Conclusions.** Hyperleptinemia, hypoadiponectinemia, the presence of a systemic inflammatory response to the level of TNF- $\alpha$ , and a violation of the synthetic and detoxification functions of the liver, which are more pronounced in patients with NAFLD and MS with concomitant obesity of I–III degrees, can be considered not only as markers of preclinical lesions of target organs, but and as an indicators of the severity of the combined flow of NAFLD and MS.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, obesity.

Corresponding author: [oksana.kocherzhat@gmail.com](mailto:oksana.kocherzhat@gmail.com)

**Резюме****О. І. Кочержат,***Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76000***ОЦІНКА МАРКЕРІВ ДОКЛІНІЧНОГО УРАЖЕННЯ ОРГАНІВ-МІШЕНЕЙ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ І МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЗАЛЕЖНО ВІД СТУПЕНЯ ОЖИРІННЯ**

**Мета дослідження.** Виявити ранні предиктори НАЖХП у хворих на МС шляхом оцінки функціонального стану печінки та системного запалення залежно від ступеня ожиріння.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 90 хворих на НАЖХП, розділених на 3 групи: I група – 30 хворих з НАЖХП без МС, II група – хворі з НАЖХП на тлі МС: з ІМТ 25 – 29,9 кг/м<sup>2</sup> (n = 30) – ПА група; з ІМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> (n = 30) – ПБ група. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб. Пацієнтам визначали показники активності АлАТ, АсАТ, ЛДГ, СДГ, ХЕ, рівень загального білірубину; рівень лептину, адипонектину, ФНП-а.

**Результати досліджень.** Встановлено достовірне наростання рівня СДГ у хворих обох груп. У хворих ПА групи рівень ЛДГ перевищував величину в здорових осіб в 2,5 рази (p < 0,05) та був в 1,3 рази вищим порівняно з хворими I групи (p < 0,05); у хворих ПБ групи в 3,7 рази перевищив показник в контролі (p < 0,05), в 1,6 раз порівняно з пацієнтами I групи (p < 0,05) та в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи (p < 0,05). Активність ХЕ у хворих I групи достовірно не відрізнялась від показника в контролі (p > 0,05), у хворих II Б групи відмітили достовірне зниження активності цього показника (p < 0,05). Для хворих із НАЖХП та МС характерним є наявність гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії, системної запальної реакції за рівнем ФНП-а.

**Висновки.** Гіперлептинемію, гіпоадипонектинемію, наявність системної запальної реакції за рівнем ФНП-а та порушення синтетичної й дезінтоксикаційної функцій печінки, які більш виражені у хворих з НАЖХП та МС при супутньому ожирінні I – III ступенів, можна вважати не тільки маркерами доклінічного ураження органів-мішеней, але й показниками тяжкості поєданого перебігу НАЖХП і МС.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, метаболічний синдром, ожиріння.

**Автор, відповідальний за листування:** [oksana.kocherzhat@gmail.com](mailto:oksana.kocherzhat@gmail.com)

**Вступ**

На початку XXI ст. особливої уваги у медицині набула проблема діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), яка посідає п'яте місце за поширеністю серед населення – 4,8 % [1, 2, 3]. НАЖХП тісно пов'язана з ожирінням, і на сьогоднішній день визнається як маніфестація ураження печінки при метаболічному синдромі (МС) [4, 5, 6]. Розповсюдженість МС збільшується з кожним роком, в даний час експерти ВООЗ оцінюють ситуацію як нову пандемію XXI століття, що охоплює індустріально-розвинені країни [1, 7]. За своєю поширеністю МС в 2 рази перевищує

поширеність цукрового діабету і до 2035 року прогнозується його збільшення на 50 % [8, 1, 9]. За даними дослідження NHANES III (Third National Health and Nutritional Examination Survey) поширеність жирової дистрофії печінки становить до 16 % випадків у пацієнтів із нормальною масою тіла та до 76 % – у хворих із ожирінням [10, 11].

Кількість хворих на НАЖХП, так і ожиріння постійно збільшується, що пов'язують не тільки з хронічним стресом, серцево-судинними передумовами, а й з поширеністю висококалорійної швидкої їжі, що сприяє накопиченню надлишкової ваги [11, 10, 3]. Частота розвитку НАЖХП

зростає від 19 % за індексу маси тіла (ІМТ) 25 – 29,9 кг/м<sup>2</sup>, до 35 % при ІМТ 35 кг/м<sup>2</sup>.

Пацієнти з НАЖХП крім надлишкової маси тіла, дисліпидемії, гіперхолестеринемії, зазвичай мають захворювання серцево-судинної системи. У таких пацієнтів високий ризик розвитку поширеного фіброзу та цирозу печінки [12, 11]. Фіброз, цироз зустрічається у 10–43 % пацієнтів з НАЖХП, а печінкова недостатність у 2–3 % [11, 13].

На сучасному етапі НАЖХП вважають «печінковим» проявом МС [14]. Більше ніж у 90 % пацієнтів з НАЖХП є один компонент МС або більше, а у 30 % наявні всі компоненти МС [15]. Поєднання МС і НАЖХП чинить взаємно потенціувальну дію на перебіг НАЖХП і збільшення ступеня стеатозу печінки.

Поєднання МС і НАЖХП чинить взаємно потенціувальну дію як на перебіг НАЖХП і збільшення ступеня стеатозу печінки, так і на прогресування захворювання та пошкодження органів-мішеней [10, 16]. Епідеміологічні дослідження свідчать, що у більшості пацієнтів простий стеатоз має доброякісний перебіг. Своєчасна діагностика НАЖХП важлива, оскільки у 25 % випадках серед цих хворих спостерігається прогресування до цирозу печінки, печінкової недостатності або гепатоцелюлярної карциноми [3]. Численні дослідження свідчать про можливість виявлення відмінностей між простим стеатозом і НАЖХП без проведення таких інвазивних тестів, як біопсія печінки [17].

Важлива роль механізмів прозапального цитокіну, такого як фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), адипокінів – лептину та адипонектину у сприянні розвитку НАЖХП [1]. Можна висловити припущення, що прогресування захворювання багато в чому залежить від комплексної взаємодії цих факторів. Можливо, їх комбінація послужить для створення нової панелі біомаркерів для виявлення гістологічної активності НАЖХП [12].

**Мета дослідження.** Виявити ранні предиктори НАЖХП у хворих на МС шляхом оцінки функціонального стану печінки та системного запалення залежно від ступеня ожиріння.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено 90 хворих із НАЖХП (52 чоловіки, 38 жінок), віком ( $63,28 \pm 7,15$ ) років. У I групу ввійшло 30 хворих із НАЖХП без МС. У II групу – 60 хворих із НАЖХП з МС: 30 хворих з надмірною масою тіла (ІМТ =  $25,0\text{--}29,9$  кг/м<sup>2</sup>) (IIА група); 30 хворих з ожирінням I – III ступеня (ІМТ >

$30,0$  кг/м<sup>2</sup>) (IIБ група). Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб.

Діагноз НАЖХП встановлювали відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України №826 від 06.11.2014 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги: неалкогольний стеатогепатит» [8], Адаптованої клінічної настанови «Неалкогольна жирова хвороба печінки» [7], Рекомендацій Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) [11].

Діагноз МС встановлювали за критеріями The National Cholesterol Education Program (NCEP) [9], на основі наявності будь-яких трьох або більше із наступних критеріїв: 1) наявність АО за величиною ОТ > 102 см у чоловіків, > 88 см у жінок; 2) рівень тригліцеридів (ТГ) в сироватці крові  $\geq 1,7$  ммоль/л; 3) рівень АТ  $\geq 130/85$  мм рт.ст.; 4) рівень ліпопротеїдів високої щільності < 1,04 ммоль/л у чоловіків, < 1,29 ммоль/л у жінок; 5) рівень глюкози в сироватці крові  $\geq 6,1$  ммоль/л.

Критеріями виключення із дослідження були наявність позитивних сироваткових маркерів вірусних гепатитів, зловживання етанолом, тяжкі хронічні захворювання легень, нирок, цукровий діабет, інфаркт міокарда менш ніж за 6 місяців до початку дослідження, серцева недостатність ІБ – III стадій, ФК III-IV (NYHA), захворювання системи крові, системні захворювання сполучної тканини.

Усім хворим проведено загально-клінічне фізикальне обстеження (скарги, анамнез хвороби та життя, аналіз об'єктивного статусу), визначення антропометричних показників (зріст, маса тіла, обвід талії (ОТ), ІМТ).

Функціональний стан печінки оцінювали за активністю ферментів цитолізу (аланін- (АЛАТ), аспарагін-амінотрансферази (АсАТ)), рівнем загального білірубіну, лактатдегідрогенази (ЛДГ), сорбітолдегідрогенази (СДГ), холінестерази (ХЕ) ензиматичним колориметричним методом (набори Ольвекс) згідно стандартних лабораторних методик.

Рівні лептину, адипонектину і ФНП- $\alpha$  визначали імуноферментним методом на аналізаторі PR2100 (Sanofi diagnostic Pasteur, France) з використанням наборів фірми Human Sex-dependent test, тести «Elisa», Німеччина.

Отримані результати обробляли статистично за допомогою програмного забезпечення – таб-

лично процесора «Microsoft Excel» та пакета прикладних програм «Statistica 10.0 (StatSoft, США). Розраховували основні статистичні параметри: середню арифметичну (М) та її середню похибку ( $\pm m$ ), коефіцієнт достовірності (р). Проводили парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона – г.

**Результати й обговорення.** Встановлено чіткі клінічні, лабораторні та інструментальні характеристики МС у хворих на НАЖХП, залежно від ІМТ. Для хворих з НАЖХП і МС були властиві найвищі показники ІМТ, ОТ та функціонального стану печінки.

Встановлено, що як в I, так і в II групі хворих показник загального білірубину в крові сут-

тєво не відрізнявся від показника в контролі ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). Показники активності печінкових ферментів АлАТ і АсАТ у хворих I групи коливалися в межах контролю ( $p > 0,05$ ). Аналізуючи показник АлАТ у хворих II групи виявлено, що в ПА групі цей показник був вищим в 1,7 разів порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) та в 1,6 разів порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ ), відповідно. У пацієнтів ПБ групи рівень АлАТ виявився достовірно підвищеним до ( $0,92 \pm 0,02$ ) ммоль/л ( $p < 0,05$ ), що було вищим в 3 рази порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), в 2,8 разів порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ ) та в 1,8 разів порівняно з хворими ПА групи ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчить про наявність синдрому цитолізу у хворих з ожирінням I–III ступеня.

Таблиця 1 – Показники функціонального стану печінки в хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому залежно від індексу маси тіла

Показники	Здорові (n = 20)	Хворі з НАЖХП без МС, I група (n = 30)	Хворі з НАЖХП із МС, II група (n = 60)	
			ПА (n = 30)	ПБ (n = 30)
Загальний біліру- бін, ммоль/л	9,50 ± 1,02	10,20 ± 1,03	11,12 ± 1,02	12,32 ± 1,11
АлАТ, ммоль/л	0,30 ± 0,06	0,32 ± 0,15	0,51 ± 0,03 * §	0,92 ± 0,02 * § "
АсАТ, ммоль/л	0,35 ± 0,08	0,34 ± 0,15	0,36 ± 0,27	0,37 ± 0,29
СДГ, Од/мл	0,22 ± 0,03	0,44 ± 0,07 *	0,49 ± 0,08 * §	0,62 ± 0,02 * § "
ЛДГ, мккат/л	1,35 ± 0,07	3,21 ± 0,23 *	3,98 ± 1,02 * §	4,99 ± 0,14 * § "
ХЕ, мккат/л	85,62 ± 5,68	82,40 ± 2,02	71,33 ± 3,11 * §	64,50 ± 3,47 * § "

Примітки: \* – достовірність різниці порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ );

§ – достовірність різниці порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ );

" – достовірність різниці порівняно з хворими ПА підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Встановлено достовірне наростання рівня СДГ у хворих обох груп. Зокрема, величина СДГ у хворих I групи була вищою порівняно з показником в контролі в 2 рази ( $p < 0,05$ ); у хворих ПА групи – в 2,8 разів ( $p < 0,05$ ) відповідно. У пацієнтів ПБ групи рівень СДГ виявився достовірно підвищеним в 2,8 разів порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ), в 1,4 рази порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ ) та в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи ( $p < 0,05$ ), що дає можливість розцінювати величину СДГ як ранній і чутливий маркер цитолізу гепатоцитів у пацієнтів із МС за наявності у них ожиріння I – III ступенів.

Рівень ЛДГ у хворих I групи в 2,4 рази перевищив показник в контролі ( $p < 0,05$ ). У хворих ПА групи цей показник перевищував величину в здорових осіб в 2,5 рази ( $p < 0,05$ ) та був в 1,3

рази вищим порівняно з хворими I групи ( $p < 0,05$ ), відповідно. У хворих ПБ групи в 3,7 рази перевищив показник в контролі ( $p < 0,05$ ), в 1,6 раз порівняно з пацієнтами I групи ( $p < 0,05$ ) та в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Активність ХЕ у хворих I групи достовірно не відрізнялась від показника в контролі ( $p > 0,05$ ), що свідчить про збережену синтетичну функцію печінки у хворих з НАЖХП без МС. В той же час у хворих II групи, зокрема, ПБ групи відмітили достовірне зниження активності показника ХЕ ( $p < 0,05$ ), що вказує на порушення синтетичної функції печінки у хворих на НАЖХП на тлі МС з ІМТ  $> 30,0 \text{ кг/м}^2$ .

Аналогічну закономірність виявили при аналізі рівнів адипоцитокінів та ФНП- $\alpha$  (табл. 2).

Для всіх обстежених хворих на НАЖХП є характерним достовірне підвищення показників лептину та ФНП- $\alpha$ . Зокрема, рівень лептину у хворих ПА групи в 5 разів перевищив показник контролю ( $p < 0,05$ ), в 1,3 рази порівняно з пацієн-

тами І групи ( $p < 0,05$ ) відповідно. У хворих ПБ групи рівень лептину в 5,6 разів перевищив показник контролю ( $p < 0,05$ ), в 1,5 рази – рівень лептину у хворих І групи ( $p < 0,05$ ) та в 1,2 рази – у хворих ПА групи ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Таблиця 2 – Рівні адипоцитокінів у хворих із неалкогольною жировою хворобою печінки і метаболічним синдромом залежно від величини індексу маси тіла

Показник	Здорові (n = 20)	Хворі з НАЖХП без МС, І група, (n = 30)	Хворі з НАЖХП на тлі МС II група, (n = 60)	
			ПА (n = 30)	ПБ (n = 30)
Лептин, нг/мл	21,08 ± 7,48	78,55 ± 2,14 *	104,43 ± 3,22 * §	119,21 ± 3,12 * § "
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	21,73 ± 0,45	24,55 ± 0,21 *	27,77 ± 0,31 * §	31,44 ± 0,23 * § "
Адипонектин, мкг/мл	1,22 ± 0,22	0,93 ± 0,03 *	0,74 ± 0,04 * §	0,56 ± 0,03 * § "

Примітки: \* – достовірність різниці порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ );

§ – достовірність різниці порівняно з хворими І групи ( $p < 0,05$ );

" – достовірність різниці порівняно з хворими ПА підгрупи ( $p < 0,05$ ).

Рівень ФНП- $\alpha$  був достовірно підвищеним у всіх хворих. Зокрема, у пацієнтів І групи даний показник на 13,0 % перевищив рівень в контролі ( $p < 0,05$ ). У хворих ПА групи ФНП- $\alpha$  на 23,0 % був вищим за показник у здорових осіб ( $p < 0,05$ ) і на 13,0 % вищим порівняно з хворими І групи ( $p < 0,05$ ) відповідно. У пацієнтів ПБ групи показник ФНП- $\alpha$  на 45,0 % перевищив рівень контролю ( $p < 0,05$ ), на 28,0 % вищим від показника І групи ( $p < 0,05$ ) та на 13,0 % вище рівня у хворих ПА групи ( $p < 0,05$ ).

Встановлено наявність гіпоадипонектинемії у всіх обстежених хворих, що було найбільш виражено у пацієнтів II групи. Зокрема, у хворих І групи рівень адипонектину виявився в 1,3 рази нижчим за його показник у здорових осіб ( $p < 0,05$ ); у пацієнтів ПА групи цей показник

був нижчим в 1,6 рази порівняно з контролем ( $p < 0,05$ ) та в 1,3 рази – порівняно з І групою ( $p < 0,05$ ). У свою чергу, у хворих ПБ групи рівень адипонектину був нижчим в 2,2 рази порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ), в 1,7 разів нижчим за показник адипонектину у хворих І групи ( $p < 0,05$ ) і в 1,3 рази порівняно з хворими ПА групи ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Виявлено прямі кореляційні зв'язки між рівнями СДГ і лептину ( $r = 0,7724$ ;  $p = 0,0001$ ), адипонектину ( $r = 0,0498$ ;  $p = 0,0001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,6654$ ;  $p = 0,0001$ ); ЛДГ і лептину ( $r = 0,6665$ ;  $p = 0,0001$ ), адипонектину ( $r = 0,0786$ ;  $p = 0,0001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,4452$ ;  $p = 0,0001$ ); ХЕ і лептину ( $r = 0,7675$ ;  $p = 0,0001$ ), адипонектину ( $r = 0,0684$ ;  $p = 0,0001$ ) та ФНП- $\alpha$  ( $r = 0,5471$ ;  $p = 0,0001$ ) відповідно.

### Висновки

Для хворих із НАЖХП та МС характерним є наявність гіперлептинемії, гіпоадипонектинемії, системної запальної реакції за рівнем ФНП- $\alpha$  та порушення синтетичної й дезінтоксикаційної функцій печінки, які більш виражені при супут-

ньому ожирінні I-III ступенів, що дозволяє вважати їх не тільки маркерами доклінічного ураження органів-мішеней, але й показниками тяжкості поєданого перебігу НАЖХП і МС.

### Перспективи подальших досліджень

Аналіз показників функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП в поєднанні з

МС під впливом комплексного лікування залежно від ІМТ.

## References (список літератури)

1. Tkach SM. [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Klinichna endokrynolohiia ta endokryнна khirurgiia*. 2016;1(1):60-71.
2. Kharchenko NV, Lishchyshyna OM, Anokhina HA. *Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky»* [Adapted clinical guidance, based on the evidence "Non-alcoholic fatty liver disease"]. Retrieved from: [http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod\\_akn\\_dn\\_20140616\\_2.pdf](http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod_akn_dn_20140616_2.pdf)
3. Chen LZ, Xin Xin YN, Geng N. PNPLA3 I148M variant in nonalcoholic fatty liver disease: demographic and ethnic characteristics and the role of the variant in nonalcoholic fatty liver. *World J Gastroenterol*. 2015;21(3):794–802.
4. Kriuchko TO. [Metabolic syndrome as a basic for nonalcoholic fatty liver disease development in obese children]. *Zdorove rebenka*. 2014;4(4):21-25.
5. Khobzei MK, Kharchenko NV, Lishchyshyna OM. [Unified clinical protocol "Non-alcoholic steatohepatitis"; Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 826 dated 06.11.2014]. Retrieved from: [http://moz.gov.ua/docfiles/dn\\_20141106\\_0826\\_dod\\_ukp\\_nsg.pdf](http://moz.gov.ua/docfiles/dn_20141106_0826_dod_ukp_nsg.pdf)
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016;64(6):1388-1402
8. Ambrosova TM. [Adipocines in metabolic syndrome: theory of pathogenesis]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2013;13(4):215-220.
9. Iahmur VB. [Non-alcoholic fatty liver disease: modern view on pathogenesis, diagnostic and treatment]. *Hastroenterolohiia*. 2013;3(3):138-147.
10. Hurjui DM. [Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome]. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi*. 2012;116(3):692-699.
11. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L. [Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009]. *Hepatology*. 2015; 62(6):1723-1730.
12. Zviahyntseva TD, Hlushchenko SV. [Nonalcoholic Fatty Liver Disease : Early Detection Markers of Fibrosis] *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2013;1(4):132-136.
13. Zoller H. [Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma]. *Metabol Clin Experim*. – 2016;65(8):1151-1160.
14. Trybrat TA, Shut SV, Sakevich VD. [Metabolic Syndrome in the Practice of Family Doctor]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2015;2(4):36-38.
15. Kovalova OM. [Activity of adipocytokines depending on the presence of insulin resistance in patients with arterial hypertension with obesity]. *Medytsyna sohodni i zavtra*. 2009;1(1):62-67.
16. Dulai PS, Sirlin CB, Loomba M. [MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH]. *Clinical trials to clinical practice. J Hepatol*. 2016;65(5):1006-1016.
17. Smolka V, Ehrmann JJ, Tkachyk O. [Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents]. *Cas. Lek. Cesk*. 2014;153(2):91-97.

(received 02.04.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 02.04.2019, опубліковано 25.06.2019)