



О. С. Хухліна, А. А. Антонів

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Інтенсивність нітрозитивного та оксидативного стресу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за коморбідності із хронічною хворобою нирок

Мета — встановити інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок I—II стадії.

Матеріали та методи. Обстежено 105 (48 чоловіків та 57 жінок) хворих на неалкогольний стеатогепатит, з них 52 із ожирінням I ступеня (1-ша група), 53 з поєднанням ожиріння I ступеня та хронічної хвороби нирок I—II стадії (2-га група). Середній вік пацієнтів становив $(45,8 \pm 3,81)$ року. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб відповідного віку. Між групами значущих відмінностей за співвідношенням статей не було. Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену — нітритів та нітратів за методом L. C. Green та співавт. Кількість десквамованих ендотеліоцитів у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н. Н. Петрищева та співавт. Стан системи антиоксидантного захисту вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого, активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, каталази, супероксиддисмутази, церулоплазміну.

Результати. Встановлено, що за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок I—II стадії зростає інтенсивність оксидативного стресу, що супроводжується накопиченням не лише проміжних, а й кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів у всіх групах спостереження, що свідчить про наявність декомпенсованого оксидативного стресу у цього контингенту осіб. Останній факт є беззаперечним свідченням участі оксидативного стресу у патогенезі неалкогольного стеатогепатиту, інтенсивність якого зростає за коморбідності з хронічною хворобою нирок. Результати проведеного дослідження показали, що у хворих на неалкогольний стеатогепатит було встановлено істотне зростання вмісту NO у крові порівняно з показником у практично здорових осіб. Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм та лейкоцитами запальних інфільтратів у печінці сприяла розвитку нітрозитивного стресу при неалкогольному стеатогепатиті. Підтвердженням наявності вираженої ендотеліальної дисфункції у хворих на неалкогольний стеатогепатит та хронічну хворобу нирок стало статистично значуще зростання кількості десквамованих ендотеліоцитів у 1,9 разу ($p < 0,05$).

Висновки. За коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту із хронічною хворобою нирок I—II стадії зростає інтенсивність оксидативного стресу, що супроводжується накопиченням проміжних та кінцевих продуктів пероксидного окиснення ліпідів, раннім розвитком ендотеліальної дисфункції (зростання вмісту в крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену та кількість десквамованих ендотеліоцитів) на тлі активності чинників протирадикального захисту (зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, глутатіонзалежних ферментів).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, нітрозитивний стрес.

Діагностика та прогнозування перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) є однією із важливих проблем внутрішньої медицини, має загальномедичне та соціальне значення [1, 2, 10, 11]. Оксидативний стрес (ОС), який є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, мембран органел і активується за умов патології, виконує функцію регулювання гомеостазу за фізіологічних умов для забезпечення балансу між процесами регенерації та апоптозу клітин [1, 8]. Межею між нормою та патологією є інтенсивність вільнорадикального пошкодження. Накопичення активних форм кисню (АФК) та нітрогену, сполук, котрі містять вільні радикали, недоокиснених продуктів процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, окисної модифікації білків призводить до формування синдрому ендогенної інтоксикації, який обтяжує перебіг багатьох запальних захворювань, особливо патології елімінуючих органів — печінки та нирок [1, 2, 10]. Хронічна хвороба нирок (ХХН) супроводжується зростанням ступеня ендотоксикозу, збільшенням у системному кровообігу продуктів азотистого обміну на тлі гіпоальбумінемії, гіпер- та дисліпідемії, активацією ОС та нітрозитивного стресу (НС) на тлі істотного пригнічення системи антиоксидантного захисту (АОЗ), дисфункцією ендотелію, артеріальною гіпертензією із суттєвими порушеннями периферичного та органного (нирки, міокард, мозок) кровообігу, активацією системи сполучної тканини [2, 5, 10]. Ці ланки патогенезу ХХН можуть бути патогенетичними ланками НАСГ [3–5, 8, 11, 12]. Нині ступінь інтенсивності ОС і НС за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння та ХХН не відомий, що зумовлює актуальність цього напрямку досліджень.

Мета роботи — з'ясувати інтенсивність оксидативного та нітрозитивного стресу за коморбідного перебігу неалкогольного стеатогепатиту та хронічної хвороби нирок I–II стадії.

Матеріали та методи

Обстежено 105 (48 чоловіків та 57 жінок) хворих на неалкогольний стеатогепатит, з них 52 із ожирінням I ступеня (1-ша група), 53 з поєднанням ожиріння I ступеня та хронічної хвороби нирок I–II стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим піелонефритом у фазі стихання загострення або із латентним перебігом (2-га група). Середній вік пацієнтів становив $(45,8 \pm 3,81)$ року. Контрольну групу утворили 30 практично здорових осіб відповідного віку. Між групами значущих відмінностей за співвідношенням статей не було.

Діагноз НАСГ установлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв заперечення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного або цитолітичного синдрому. Діагностику та лікування ХХН проводили згідно з рекомендаціями ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012).

Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) — нітритів та нітратів за методом L. C. Green та співавт. Кількість десквамованих ендотеліоцитів (КДЕ) у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н. Н. Петрицева та співавт.

Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югат (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ). Стан системи АОЗ вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ), каталази, супероксиддисмутази (СОД), церулоплазміну (ЦП).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду дослідження і типу числових даних. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро—Уїлка. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, наведено як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). При непараметричному розподілі дані наведено у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) як міри розсіювання. Дискретні величини наведено у вигляді абсолютних та відносних частот (відсоток спостережень до загальної кількості обстежених). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стьюдента, F-критерію Фішера. У разі ненормального розподілу використовували медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна—Уїтні, для множинного порівняння — T-критерій Вілкоксона (у разі дослідження залежних груп). Для оцінки ступеня залежності між змінними застосовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у разі розподілу показників, які статистично значущо відрізнялися від нормального розподілу. Для статистичного та графічного аналізу отриманих результатів вико-

Таблиця. Показники антиоксидантного захисту, нітрозитивного стресу та пероксидного окиснення ліпідів (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 30)	1-ша група (n = 52)	2-га група (n = 53)
МА у плазмі, мкмоль/л	2,51 ± 0,05	3,92 ± 0,07*	4,35 ± 0,06**
МА в еритроцитах, мкмоль/л	9,11 ± 0,13	16,03 ± 0,42*	18,75 ± 0,58**
ІПЗ, Е220/мл крові	2,60 ± 0,05	6,23 ± 0,05*	7,58 ± 0,12**
ДК, Е232/мл крові	1,42 ± 0,01	3,15 ± 0,04*	3,57 ± 0,07**
КСТ, Е220/мл крові	0,83 ± 0,01	1,57 ± 0,02*	1,82 ± 0,03**
ГВ, мкмоль/л	0,93 ± 0,01	0,47 ± 0,01*	0,40 ± 0,01**
ГТ, нмоль ГВ/(хв · 1 г Нб)	116,83 ± 1,58	164,23 ± 4,11*	162,25 ± 4,37*
ГП, нмоль ГВ/(хв · 1 г Нб)	155,18 ± 1,73	225,61 ± 6,92*	231,48 ± 5,24*
СОД, од. акт./ (хв · 1 г Нб)	3,52 ± 0,03	1,89 ± 0,04*	1,72 ± 0,03**
Каталаза, ммоль / (хв · 1 г Нб)	15,50 ± 0,08	27,25 ± 0,81*	24,47 ± 0,52**
ЦП, ммоль/л	12,63 ± 0,13	19,94 ± 0,57*	21,38 ± 0,35**
НО в крові, мкмоль/л	15,32 ± 1,225	30,49 ± 1,318*	40,51 ± 1,173**
ЕТ-1, пмоль/л	6,17 ± 0,854	11,25 ± 0,457*	18,83 ± 0,559**
КДЕ, 10 ⁴ /л	3,03 ± 0,204	3,87 ± 0,123*	5,80 ± 0,127**

Примітка. * Різниця щодо контрольної групи статистично значуща (p < 0,05).

** Різниця щодо 1-ї групи статистично значуща (p < 0,05).

ристовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Установлено, що в усіх групах хворих мала місце активація процесів ВРОЛ (таблиця). Так, у хворих 1-ї групи вміст МА у плазмі крові перевищував контрольні показники в 1,6 разу, в еритроцитах — в 1,8 разу (p < 0,05), у хворих 2-ї групи — відповідно у 1,7 разу (p < 0,05) порівняно з контрольною групою.

Виявлено статистично значуще зростання вмісту в крові ІПЗ у 1-ї групі хворих — у 2,4 разу, у 2 групі — у 2,9 разу із наявністю міжгрупової відмінності (p < 0,05), ДК — відповідно у 2,2 та 2,5 разу (p < 0,05), КСТ — у 1,9 та 2,2 разу (p < 0,05).

Зростання вмісту в плазмі крові та еритроцитах не лише проміжних, а і кінцевих продуктів ВРОЛ у всіх групах спостереження свідчить про наявність декомпенсованого ОС у цього контингенту осіб. Це є свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі НАСГ, інтенсивність якого зростає за коморбідності з ХХН. Вміст у крові проміжних продуктів ВРОЛ у хворих на НАСГ та ХХН I–II стадії статистично значущо перевищував показники контрольної групи у 2,1–3,0 рази (p < 0,05). Це свідчить про те, що інтен-

сивність процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ зумовлює ступінь активності запального процесу в печінці та інтенсивність цитолізу гепатоцитів.

При дослідженні функціонування системи АОЗ виявлені такі зміни (див. таблицю): зменшення вмісту в еритроцитах ГВ у всіх групах (у 1-й — у 2,0 разу, у 2-й — у 2,3 разу (p < 0,05) порівняно з контрольною групою). Зниження рівня ГВ у крові не лише істотно зменшує потужність системи АОЗ клітини, а і призводить до ослаблення процесів печінкової детоксикації ендогенних токсинів та ксенобіотиків. У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів виявлені значні зміни залежно від клінічного варіанта перебігу ХХН (див. таблицю). Підвищення активності ферментів ГТ та ГП відповідно у 1,4 та 1,5 разу (p < 0,05) порівняно з контрольною групою встановлено у групах 1 та 2. Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні [1, 11]. У хворих на НАСГ та ХХН відзначено статистично значуще пригнічення активності СОД (див. таблицю) — одного із найпотужніших ферментів системи АОЗ, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніона [8]. У хворих 2-ї групи активність СОД була максимально пригніченою і нижчою за по-

казник контрольної групи у 2,9 разу ($p < 0,05$), тоді як у хворих 1-ї груп — в 1,9 разу ($p < 0,05$).

У хворих на НАСГ встановлено істотне зростання вмісту NO у крові порівняно з показником контрольної групи (див. таблицю): у 1-ї групі — у 2,1 разу, у 2-ї — у 2,6 разу ($p < 0,05$). Доведено роль НС у патогенезі НАСГ, що підтверджується зростанням концентрації нітрозотіолів, пероксинітриту та інших метаболітів NO у крові [2, 10]. Посилення утворення пероксинітриту внаслідок продукції NO лейкоцитами є важливим аспектом ушкоджувальної дії та запального процесу при НАСГ [3]. Патологічна гіперпродукція NO ендотелієм та лейкоцитами запальних інфільтратів у печінці спричиняла розвиток НС при НАСГ. Гіпернітратемію також можна вважати компенсаторною реакцією у відповідь на гіперпродукцію ендотеліну-1 (ЕТ-1) у всіх групах. Так, вміст ЕТ-1 перевищував показник контрольної групи у хворих 1-ї груп у 1,7 разу, в пацієнтів 2-ї груп — у 3,0 рази ($p_{1-2} < 0,05$). Підтвердження наявності вираженої ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на НАСГ та ХХН було статистично значуще ($p_2 < 0,05$) зростання КДЕ у 2-ї груп хворих у 1,9 разу. Генерація нейтрофілами під час загострення НАСГ значної кількості АФК та нітрогену і гіперпродукція NO ендотелієм та лімфоцитами разом з прогресуючим ушкодженням ендотелію (зростання КДЕ) призводить до значної ЕД, що супроводжується мозаїчними ангіоспазмами артерій унаслідок гіперпродукції ЕТ-1 та паретичною вазодилатацією вен системи ворітної вени внаслідок гіперпродукції NO. Таким чином, ЕД відіграє роль у розвитку порушень печінкового кровообігу, впливаючи на венозну і артеріальну ланки.

Отже, розвиток НАСГ на тлі ожиріння виникає внаслідок депонування у печінці переважно (за деякими даними, лише) окиснено модифікованих ліпідів [9, 12]. Крім того, інтенсивний ОС, тобто агресія АФК щодо циркулюючих ліпопротеїнів низької щільності, збільшує їх ліпотоксичні властивості у сотні разів, що призводить до істотного збільшення їх атерогенності на тлі відносної та абсолютної недостатності антиатерогенних фракцій (ліпопротеїнів високої щільності) [3, 10]. Саме через ОС у хворих із інсулінорезистентністю виникає НАСГ, який прогресує до цирозу печінки, а також виникають вторинні ішемічні та метаболічні зміни як у печінковій тканині, так і в тканині нирок за коморбідності з ХХН [2, 3, 11, 12]. Головними ознаками дезінтеграції парамет-

рів системи антирадикального захисту у хворих на НАСГ, котрий розвинувся на тлі ХХН, є зниження вмісту в крові ГВ, активності СОД і аргінази. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ та збільшення вираженості цитолізу [8]. Зростання активності ферментів ГП та ГТ, а також вмісту ЦП у хворих на НАСГ, які мають вищий компенсаторний резерв порівняно з хворими із коморбідною патологією, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ при посиленні ОС [6, 8]. Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ, який розвинувся на тлі ожиріння та ХХН, відображає ступінь активності патологічного процесу в печінці. При зниженні швидкості клубочкової фільтрації спостерігається наростання інтенсивності метаболічної інтоксикації: накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та середньомолекулярних пептидів, виснаження системи детоксикації (зниження активності аргінази) та дезінтеграція активності ферментів антирадикального захисту, що призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормона та поглиблення інсулінорезистентності, зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів, гальмування процесів β -окиснення вільних жирних кислот, накопичення нейтрального жиру в печінці [10].

Висновки

За коморбідності НАСГ із ХХН I–II стадії зростає інтенсивність оксидативного стресу: накопичення проміжних (ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) та кінцевих (маломолекулярного альдегіду, кетодієнів та спряжених трієнів) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, ранній розвиток ендотеліальної дисфункції (зростання кількості десквамованих ендотеліоцитів у крові), ендотоксикоз (збільшення вмісту в крові середньомолекулярних пептидів, зниження активності аргінази) пропорційно ступеню зниження швидкості клубочкової фільтрації на тлі дезінтеграції активності чинників антирадикального захисту (зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, компенсаторне зростання активності каталази, глутатіонзалежних ферментів).

Перспективою подальших досліджень є дослідження корекції оксидантно-антиоксидантного статусу під впливом гепатотропних засобів за коморбідності НАСГ із ХХН I–II стадії.

Конфлікту інтересів немає.

Збір, обробка матеріалу, написання статті проведено авторами спільно.

Список літератури

1. Бабак О.Я. Глутатион в норме и при патологии: биологическая роль и возможности клинического применения // Здоров'я України. Тем. номер «Гастроентерол. Гепатол. Колопроктол». — 2015. — № (1). — С. 1—3.
2. Бондарчук І. В., Джурак В. С., Сидорчук Л. П. та ін. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктив // Клін. та експерим. патол. — 2017. — Т. 16, 1 (59). — С. 33—38.
3. Звягинцева Т.Д., Глуценко С.В. L-карнитин и оксидативный стресс — стресс при неалкогольном стеатогепатите // 41-я Научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы». — Москва, 2015. — С. 19—20.
4. Колеснікова О.В., Дубров К.Ю., Крахмалова Е.О. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому // Укр. тер. журн. — 2010. — № (3). — С. 81—86.
5. Свінціцький А.С., Козак Н.П., Барабанчик О.В., Микичак М.З. Гіперурікемія та її роль у розвитку метаболічного синдрому // Практикуючий лікар. — 2013. — № 3 (спец. вип.). — С. 83—85.
6. Фадеенко Г.Д., Просолонко К.А., Колеснікова Е.В. Роль ожирения как компонента метаболического синдрома в возникновении и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол. — 2008. — № 2. — С. 4—10.
7. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Чекман С.І. та ін. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії // Новости медицины и фармации. Гастроентерол. — 2013. — № 457.
8. Bhala N., Angulo P., van der Poorten D. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis. An international collaborative study // Hepatol. 2012. — Vol. 54 (4). — P. 1208—1216.
9. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — N 5. — P. 2166—2171.
10. Targher G., Pichiri I., Zoppini G. et al. Increased prevalence of chronic kidney disease in patients with Type 1 diabetes and non-alcoholic fatty liver // Diabet. Med. — 2012. — Vol. 29. — P. 220—226.
11. Torres D.M., Harrison S.A. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterol. — 2008. — Vol. 134 (6). — P. 1682—1698.
12. Yasui K., Sumida Y., Mori Y. et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease // Metabolism. — 2011. — Vol. 60. — P. 735—739.
13. Yilmaz Y., Alahdab Y.O., Yonal O. et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: Association with liver fibrosis // Metabolism. — 2010. — Vol. 59. — P. 1327—1330.
14. Younossi Z., Page S., Rafiq N. et al. A biomarker panel for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and NASH-related fibrosis // Obes. Surg. — 2011. — Vol. 21. — P. 431—439.

О. С. Хухлина, А. А. Антонив

ВГУЗ Украины «Буковинский государственный медицинский университет», Черновцы

Интенсивность нитрозитивного и оксидативного стресса у больных неалкогольным стеатогепатитом при коморбидности с хронической болезнью почек

Цель — установить интенсивность оксидативного и нитрозитивного стресса при коморбидности течения неалкогольного стеатогепатита и хронической болезни почек I—II стадии.

Материалы и методы. Обследованы 105 (48 мужчин и 57 женщин) больных неалкогольным стеатогепатитом, из них 52 с ожирением I степени (1-я группа), 53 с коморбидным ожирением I степени и хронической болезнью почек I—II стадии (2-я группа). Средний возраст пациентов — $(45,8 \pm 3,81)$ года. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц соответствующего возраста. Между группами существенных отличий по соотношению полов не было. Функциональное состояние эндотелия изучали по содержанию в крови стабильных метаболитов монооксида азота — нитритов и нитратов по методу L. C. Green и соавт. Количество десквамированных эндотелиоцитов в крови определяли по методу J. Nladovec в модификации Н.Н. Петрищева и соавт. Состояние системы антиоксидантной защиты изучали по содержанию в эритроцитах глутатиона восстановленного, активностью глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы, супероксиддисмутазы, церулоплазмينا.

Результаты. Установлено, что при коморбидности течения неалкогольного стеатогепатита и хронической болезни почек I—II стадии возрастает интенсивность оксидативного стресса, что сопровождается накоплением не только промежуточных, но и конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов во всех группах наблюдения, свидетельствует о наличии декомпенсированного оксидативного стресса у этого контингента лиц. Последний факт является неоспоримым свидетельством участия оксидативного стресса в патогенезе неалкогольного стеатогепатита, интенсивность которого возрастает при коморбидности с хронической болезнью почек. Результаты проведенного исследования показали, что у больных на неалкогольный стеатогепатит было установлено существенное повышение содержания NO в крови по сравнению с показателем у практически здоровых лиц. Патологическая гиперпродукция NO эндотелием и лейкоцитами воспалительного инфильтрата в печени содействовала развитию нитрозитивного стресса при неалкогольном стеатогепатите. Подтверждением наличия выраженной эндотелиальной дисфункции у больных неалкогольным стеатогепатитом и

хронической болезнью почек стало статистически значимое увеличение количества десквамированных эндотелиоцитов в 1,9 раза ($p < 0,05$).

Выводы. При коморбидности течения неалкогольного стеатогепатита с хронической болезнью почек I–II стадии возрастает интенсивность оксидативного стресса, которая сопровождается накоплением промежуточных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, ранним развитием эндотелиальной дисфункции (рост количества в крови десквамированных эндотелиоцитов и содержания в крови стабильных метаболитов оксида азота) на фоне активности факторов протирадикальной защиты (снижение содержания в эритроцитах глутатиона восстановленного, активности супероксиддисмутазы, глутатионзависимых ферментов).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, хроническая болезнь почек, оксидативный стресс, нитрозитивный стресс.

O. S. Khukhlina, A. A. Antoniv
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Intensity of oxidative and nitrosative stress in patients with nonalcoholic steatohepatitis and comorbid chronic kidney disease

Objective — to establish intensity of the oxidative and nitrosative stress at the comorbid course of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and chronic kidney disease (CKD) of the 1st and 2nd stages.

Materials and methods. Investigation involved 105 patients (48 men and 57 women) with NASH, from them 52 had 1st degree obesity (group 1), and in 53 patients NASH was combined with 1st degree obesity and I-II stages CKD (group 2). The average age of patients was (45.8 ± 3.81) years. The control group consisted of 30 practically healthy age- and sex-matched subjects. The functional endothelium state was studied by the blood levels of stable nitrogen monoxide (NO) metabolites (nitrites, nitrates) by L. C. Green et al. The number of desquamated endothelial cells in blood was determined by the method of J. Hladovec in the modification of N.N Petrishev et al. The state of the antioxidant protection system (AOP) was studied based on the erythrocyte levels of the restored glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPx), glutathione-S-transferase (GSTs), catalase, superoxide dismutase (SOD), ceruloplasmin (CP).

Results. It has been established that in case of comorbidity of NASH and I-II stages CKD, the oxidative stress intensity increased with accompanying accumulation of not only intermediate, but also final products of free radical lipid oxidation in all observation groups, testifying presence of the decompensated oxidative stress in this category of patients. The latter fact is an undeniable evidence of the involvement of oxidative stress in the NASH pathogenesis, and its intensity increases with the CKD comorbidity. The obtained results showed the significant increase in blood NO levels of NASH patients vs indices of practically healthy people. The raised number of desquamated endothelial cells in 1.9 times ($p < 0.05$) evidenced about the expressed endothelial dysfunction in NASH patients.

Conclusions. The investigation showed that in case of comorbid course of NASH and I-II stages CKD, the oxidative stress intensity increased with accompanying accumulation of the intermediate and final products of free radical lipid oxidation, early development of the endothelial dysfunction (increased blood number of desquamated endothelial cells and blood levels of the stable NO metabolites) against the background of the activity of the factors of antiradical defense (the decreased erythrocytic levels of the restored glutathione, superoxide dismutase activity, glutathione-dependent enzymes).

Key words: nonalcoholic steatohepatitis, chronic kidney disease, oxidative stress, nitrosative stress.

Контактна інформація

Антонів Альона Андріївна, к. мед. н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 24 квітня 2018 р.