

Особливості гомеостазу цитокератину-18, гідрогену сульфїду, гомоцистеїну та їх роль у механізмах взаємообтяження та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок



**О.С. Хухліна,
А.А. Антонів,
З.Я. Коцюбійчук**

ВДНЗ України
«Буковинський державний медичний університет»,
Чернівці

Мета роботи — встановити роль цитокератину-18, гомоцистеїну та гідрогену сульфїду у механізмах взаємообтяження та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та хронічної хвороби нирок (ХХН) за їх коморбідності у хворих на ожиріння.

Матеріали та методи. Основу дослідження склав матеріал клінічного спостереження за 444 особами, серед яких 354 хворих на НАЖХП. У 84 пацієнтів встановлено НАЖХП та ожиріння I ступеня (1-ша група), у тому числі у 32 — неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), а у 52 — неалкогольний стеатогепатит (НАСГ). У 270 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня встановлено коморбідну ХХН I—III стадії (2-га група), серед яких у 110 хворих встановлено НАСП, а у 160 хворих — НАСГ. Групи контролю склали 90 хворих на ХХН I—III стадії із нормальною масою тіла (3-тя група) та 30 практично здорових осіб.

Результати та обговорення. Аналіз інтенсивності апоптозу у хворих на НАСГ, залежно від наявності коморбідної ХХН, вказує на достовірне збільшення вмісту в крові цитокератину-18 у хворих на НАСГ у 7,2 разу порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$), хворих на НАСГ із ХХН — у 7,5 разу ($p < 0,05$). Водночас показник вмісту в крові цитокератину-18, який є біохімічним маркером апоптозу гепатоцитів, у хворих на ХХН мав тенденцію до зростання (у 1,3 разу), але зміни не були статистично значущими ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту в крові гомоцистеїну у хворих на НАЖХП показало істотне його зростання, починаючи із стадії НАСГ: вміст гомоцистеїну у крові перевищив дані у практично здорових осіб у 2,0 разу ($p < 0,05$), що вказує на істотний ризик атерогенезу та істотну загрозу зниження функціонального стану ендотелію. У хворих за коморбідності НАСГ із ХХН вміст гомоцистеїну перевищив дані у практично здорових осіб у 2,7 разу ($p < 0,05$) з наявністю достовірної різниці між групами ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ було встановлено достовірне зростання вмісту гомоцистеїну в крові, який перевищив показник у практично здорових осіб у 3,3 разу ($p < 0,05$), а у хворих на НАСГ із ХХН — у 4,7 разу ($p < 0,05$) з наявністю достовірної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Нами було встановлено також достовірне зростання вмісту в крові гомоцистеїну у хворих на ХХН без коморбідності (у 1,2 разу; $p < 0,05$) з наявністю достовірної міжгрупової різниці ($p < 0,05$) з групами хворих із коморбідністю з ХХН.

Висновки. При НАСП та стеатогепатиті на тлі ожиріння та ХХН встановлено істотне підвищення вмісту в крові цитокератину-18, гомоцистеїну та істотний дефіцит гідрогену сульфїду у порівнянні з перебігом без коморбідної патології нирок, які беруть участь у механізмах взаємообтяження та прогресування НАЖХП та ХХН.

Ключові слова:

неалкогольна жирова хвороба печінки, хронічна хвороба нирок, цитокератин -18, гідроген сульфїд, гомоцистеїн.

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Антонів Альона Андріївна
д. мед. н., доц. кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб

58000, м. Чернівці,
вул. С. Наливайка, 4
Тел. (099) 232-18-61
E-mail: antonivalona@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
20 січня 2020 р.

Важливою проблемою внутрішньої медицини є проблема коморбідності неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з ожирінням, хронічною хворобою нирок (ХХН), яка має істотне загальномедичне та соціальне значення [3, 4]. Спектр захворювань, які входять у поняття НАЖХП, передбачає неалкогольний стеатоз печінки (НАСП), стеатогепатит (НАСГ), який може супроводжуватись фіброзом печінки (ФП) та трансформуватись у цироз печінки (ЦП) [7, 9]. Поширеність НАЖХП у популяції становить 10–33% [10].

Загальновідома роль апоптозу у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах [12]. Програмована загибель клітини є динамічним процесом тканинного гомеостазу, який забезпечує необхідний баланс між клітинною втратою та клітинним ростом у патологічно незмінених тканинах. Існує обмежена кількість досліджень патофізіології апоптозу гепатоцитів при НАЖХП, у яких зазначено про роль індукції апоптозу в механізмах прогресування даної патології [11, 12]. Однак особливості гомеостазу цитокератину-18, як маркера інтенсивності апоптозу, та його роль у патогенезі прогресування НАЖХП на тлі ожиріння, механізми регулювання відмирання гепатоцитів залежно від стадії коморбідної ХХН залишаються невідомими.

Мета роботи – встановити роль цитокератину-18 (ЦК-18), гомоцистеїну (ГЦ) та гідрогену сульфіді (H_2S) у механізмах взаємообтяження та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок за їх коморбідності у хворих на ожиріння.

Матеріали та методи

Оснovo дослідження склав матеріал клінічного спостереження за 444 особами, серед яких 354 хворих на НАЖХП. У 84 пацієнтів встановлено НАЖХП та ожиріння I ступеня (1-ша група), у тому числі у 32 – НАСП, а у 52 – НАСГ. Серед хворих було 35 чоловіків і 49 жінок. У 240 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня встановлено коморбідну ХХН I–III стадії (2-га група), серед яких у 110 хворих встановлено НАСП, а у 130 хворих – НАСГ (72 чоловіків і 58 жінок). Групи контролю склали 90 хворих на ХХН I–III стадії з нормальною масою тіла (3-тя група) (39 чоловіків і 51 жінка) та 30 практично здорових осіб (ПЗО) (17 чоловіків і 13 жінок).

Для визначення залежності перебігу НАЖХП від її форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ.

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [8], за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів ультрасонографічного обстеження та морфологічного дослідження печінки [8]. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендацій клінічних настанов ДУ «Інститут нефрології НАМН України» (2012) [5, 6]. У дослідження були залучені хворі на ХХН I–III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або з латентним перебігом.

З метою оцінки цитокінової індукції апоптозу – ЦК-18 (DRG) використовували імуноферментний метод на імуноферментному аналізаторі Labsystems Multiskan MS (Нідерланди). Вміст у крові H_2S визначали спектрофотометричним методом [1]. Вміст у крові гомоцистеїну (Axis-Shield, UK) встановлювали імуноферментним методом.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які було отримано. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса та Шапіро–Уїлка. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнього (M) \pm стандартне відхилення (S). Для порівнянь даних, які мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t -критерію Стьюдента, F -критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U -критерію Манна–Уїтні, для множинного порівняння – T -критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки ступеня залежності між змінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що достовірно відрізнялися від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати та обговорення

Отримані результати досліджень вказують на те, що у хворих на НАСГ із ХХН встановлено істотну активацію процесів апоптозу. Так, середній показник вмісту в крові ЦК-18 у хворих на

Таблиця 1. Показники вмісту в крові гідрогену сульфідів, гомоцистеїну та ЦК-18 у хворих на НАСП та НАСГ залежно від коморбідності із ХХН та за її ізолюваного перебігу (M ± m)

Показник	ПЗО (n = 30)	Група обстежуваних хворих				
		НАСП (n = 32)	НАСП, ХХН (n = 110)	НАСГ (n = 52)	НАСГ, ХХН (n = 160)	ХХН (n = 90)
H ₂ S, мкмоль/л	74,25 ± 3,12	58,51 ± 2,46*	48,53 ± 1,75**	43,70 ± 2,12**	23,52 ± 1,74* ^Δ	63,73 ± 2,11* ^Δ **
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,93 ± 0,42	18,61 ± 1,12*	24,88 ± 1,31**	30,65 ± 1,04**	42,83 ± 1,47* ^Δ	11,72 ± 0,34* ^Δ **
ЦК-18, Од/л	57,62 ± 5,37	325,43 ± 17,24*	362,89 ± 14,97**	409,62 ± 13,58**	432,85 ± 16,97* ^Δ	75,16 ± 12,45* ^Δ **

Примітка. *Різниця достовірна у порівнянні з показником у ПЗО (p < 0,05); **різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП (p < 0,05); ^Δрізниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ (p < 0,05); * різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСП із ХХН (p < 0,05); ** різниця достовірна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ із ХХН (p < 0,05).

НАСП перевищив показник у ПЗО у 5,7 разу (p < 0,05), за коморбідності НАСП із ХХН — у 6,4 разу (p < 0,05) з наявністю достовірної міжгрупової різниці (табл. 1). Аналіз інтенсивності апоптозу у хворих на НАСГ, залежно від наявності коморбідної ХХН, вказує на достовірне збільшення вмісту в крові ЦК-18 у хворих на НАСГ — у 7,2 разу порівняно з групою ПЗО (p < 0,05), хворих на НАСГ із ХХН — у 7,5 разу (p < 0,05). Водночас показник вмісту в крові ЦК-18 (див. табл. 1), який є біохімічним маркером апоптозу гепатоцитів, у хворих на ХХН мав тенденцію до зростання (у 1,3 разу), але зміни не були статистично значущими (p > 0,05). Згідно з даними літератури, пороговим значенням вмісту ЦК-18 щодо встановлення достовірного діагнозу НАСГ є значення вмісту в крові ЦК-18 більше 395 Од/л, а показник нижче зазначеного свідчить про НАСП, за якого істотно зростає інтенсивність апоптозу гепатоцитів.

Гіпергомоцистеїнемію вважають істотним предиктором зростання ризику смерті осіб, хворих на серцево-судинні захворювання, ожиріння, ХХН. Дослідження вмісту в крові гомоцистеїну у хворих на НАЖХП показало істотне його зростання починаючи із стадії НАСП: вміст ГЦ у крові перевищив дані у групі ПЗО у 2,0 разу (p < 0,05), що вказує на істотний ризик атерогенезу та високу загрозу зниження функціонального стану ендотелію. У хворих за коморбідності НАСП із ХХН вміст ГЦ перевищив дані у групі ПЗО у 2,7 разу (p < 0,05) з наявністю достовірної різниці між групами (p < 0,05) (див. табл. 1).

У хворих на НАСГ було встановлено достовірне зростання вмісту ГЦ у крові, який перевищив показник ПЗО у 3,3 разу (p < 0,05), а у хворих на НАСГ із ХХН — у 4,7 разу (p < 0,05) з наявністю достовірної міжгрупової різниці (p < 0,05). Нами було встановлено також достовірне зростання вмісту в крові ГЦ (див. табл. 1) у хворих на ХХН без коморбідності (у 1,2 разу; p < 0,05) з наявністю достовірної міжгрупової різниці (p < 0,05) з групами хворих із коморбідністю з ХХН. Згідно з даними літератури, гіпергомо-

цистеїнемія супроводжується ушкодженням ендотелію судин за рахунок утворення H₂O₂ у реакціях, які каталізує ГЦ, посиленням процесів атерогенезу з відкладанням субендотеліально окиснених ліпопротеїнів низької щільності. Кінцевим результатом впливу ГЦ на ендотелій є формування атеросклеротичних бляшок. ГЦ стимулює синтез ДНК у клітинах непосмугованих м'язів судин, індукує їх проліферацію й утворення багатошарової клітинної манжетки по периметру судин, які удвічі-втричі сильніше реагують на дію вазоконстрикторів, порушуючи органічний кровообіг. ГЦ також сприяє підвищенню вмісту глікозаміногліканів у інтимі судин, гіперпродукції елементів позаклітинного матриксу, склерозуванню, посиленню кальцифікації, що призводить до зниження їх проникності, індукції агрегаційної здатності тромбоцитів, утворення пристінкових тромбів [3]. Гіпергомоцистеїнемія може сприяти новоутворенню судин — ангиогенезу *de novo*, формуванню аномальних кровеносних судин, які є більш чутливими до ушкоджень та впливу вазоконстрикторів.

Дослідження вмісту ще однієї активної молекули, а саме вмісту у крові H₂S, показало істотні зміни його гомеостазу і виявило певні закономірності впливу. Так, вміст H₂S у крові хворих на НАСП та за коморбідності із ХХН був істотно знижений: відповідно у 1,3 та 1,5 разу (p < 0,05), порівняно з показником ПЗО з наявністю достовірної міжгрупової різниці (p < 0,05). Вміст у крові H₂S у хворих на НАСГ та за коморбідності із ХХН був істотно знижений: відповідно у 1,7 та 3,2 разу (p < 0,05) порівняно з показником ПЗО з наявністю достовірної міжгрупової різниці (p < 0,05). У хворих на ХХН з нормальною масою тіла вміст у крові H₂S теж був достовірно знижений у 1,2 разу (p < 0,05) порівняно з показником ПЗО з наявністю достовірної міжгрупової різниці з групами хворих із коморбідністю (p < 0,05).

Отже, дефіцит H₂S створює обставини розвитку та прогресування НАЖХП та посилюється за умов приєднання ХХН. Відомо, що протек-

Таблиця 2. Показники вмісту в крові гідрогену сульфіді, гомоцистеїну та ЦК-18 у хворих на НАСП та НАСГ залежно від стадії ХХН (M ± m)

Показник	ПЗО (n = 30)	Група обстежуваних хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН (n = 110)			Хворі на НАСГ, ХХН (n = 160)		
		I ступеня (n = 45)	II ступеня (n = 36)	III ступеня (n = 29)	I ступеня (n = 63)	II ступеня (n = 52)	III ступеня (n = 45)
H ₂ S, мкмоль/л	74,25 ± 3,12	51,32 ± 1,13*	48,53 ± 1,45*	46,27 ± 1,12**	26,42 ± 1,31*	23,54 ± 1,72*	21,23 ± 1,24**
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,93 ± 0,42	22,10 ± 1,12*	24,85 ± 0,91*	27,57 ± 1,05**	38,60 ± 1,23*	42,92 ± 1,18*	45,24 ± 1,37**
ЦК-18, Од/л	57,62 ± 5,37	358,35 ± 10,04*	363,90 ± 12,97*	367,29 ± 11,51*	427,85 ± 16,31*	435,85 ± 15,28*	437,39 ± 16,12*

Примітка. *Зміни достовірні у порівнянні з показником у ПЗО (p < 0,05); **зміни достовірні у порівнянні з показником у хворих на ХХН I стадії (p < 0,05).

тивна роль H₂S щодо прогресування жирової хвороби печінки пояснюється його антиоксидантним, антиапоптотичним, протизапальним, вазодилатуючим та антигіпоксантичним ефектами, здатністю стимулювати ангіогенез, знижувати вміст проатерогенних ліпопротеїнів у крові та гальмувати активність фібробластів [2, 13]. Усі перелічені чинники є достовірними факторами ризику та безпосередніми ланками патогенезу прогресування НАЖХП та ХХН. Тому логічним, на нашу думку, було б проаналізувати зміни гомеостазу даних молекул залежно від стадії ХХН (табл. 2).

У хворих на НАСП та ХХН залежно від стадії ХХН встановлено достовірне зниження вмісту в крові H₂S при прогресуванні від I до III стадії ХХН (p < 0,05) (див. табл. 2), зростання вмісту в крові гомоцистеїну при прогресуванні від I до III стадії ХХН (p < 0,05), що доводить участь гідрогену сульфіді та гомоцистеїну в патогенезі прогресування дисфункції нирок.

Водночас, вміст у крові ЦК-18 від стадії ХХН не залежав (p > 0,05).

У хворих на НАСГ та ХХН залежно від стадії ХХН встановлено достовірне зниження вмісту в крові H₂S при прогресуванні від I до III стадії

ХХН (p < 0,05) (див. табл. 2), зростання вмісту в крові гомоцистеїну при прогресуванні від I до III стадії ХХН (p < 0,05), що також свідчить на користь нашої робочої гіпотези відносно ролі дефіциту гідрогену сульфіді та гіпергомоцистеїнемії в патогенезі зниження швидкості клубочкової фільтрації та дисфункції нирок загалом.

Висновки

При НАСП та НАСГ на тлі ожиріння та ХХН встановлено істотне підвищення вмісту в крові ЦК-18 та гомоцистеїну, істотний дефіцит гідрогену сульфіді в порівнянні з перебігом без коморбідної патології нирок, які беруть участь у механізмах взаємообтяження та прогресування НАЖХП та ХХН. Даний дисбаланс поглиблюється при прогресуванні НАСП у НАСГ, залежно від ступеня стеатозу та стадії фіброзу печінки. Вміст гомоцистеїну та гідрогену сульфіді зростає при прогресуванні від I до III стадії ХХН, вміст цитокератину від стадії ХХН не залежить.

Перспективами подальших досліджень у даному напрямку є створення математичної моделі прогнозування перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки за умов коморбідності з хронічною хворобою нирок.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — О.С. Хухліна, А.А. Антонів, З.Я. Коцюбійчук; обстеження хворих — А.А. Антонів, З.Я. Коцюбійчук; статистична обробка — А.А. Антонів, З.Я. Коцюбійчук; написання та редактування статті — А.А. Антонів.

Список літератури

1. Антонів А.А. Функціональний резерв нирок у хворих на хронічну хворобу нирок та неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння, можливості терапевтичної корекції // Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень.— 2018.— № 6 (4).— С. 371—381.
2. Ахмедова Ш.У., Даминова М.Н., Кадырова З.С. Роль ожирення в прогресуванні діабетическої нефропатії у больних сахарним діабетом (обзор літератури) // Междунар. ендокринолог. журн.— 2016.— № 6 (78).— С. 87—90.
3. Бабак О.Я., Лапшина Е.А. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови // Суч. гастроентерол.— 2016.— № 2 (88).— С. 15—20.
4. Иванов Д.Д. Нефрологическая служба в Украине сегодня: актуальные проблемы и перспективы // Медична газета «Здоров'я України». 2015.— № 23 (372).— С. 29.
5. Колесник М.О., Голубчиков М.В., Сайдакова Н.О. та ін. Класифікація хвороб сечової системи та ведення регіональних та національного реєстрів хворих з хронічною хворобою нирок: Метод. рекомендації МОЗ України.— К.: Український Центр наукової медичної інформації і патентно-ліцензійної роботи, 2006.— 24 с.
6. Колесник М.О., Законь К.М., Кулизький М.В. та ін. Стандарти та уніфіковані протоколи надання медичної допомоги зі спеціальності «Нефрологія».— <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0280282-11>.
7. Колеснікова О.В., Потапенко А.В., Лавренко Т.А. Вікові та гормонально-метаболічні особливості пацієнтів з неалкоголь-

- ною жировою хворобою печінки у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом // Суч. гастроентерол.— 2018.— № 6 (104).— С. 14—20.
8. Наказ МОЗ України від 6 листопада 2014 року № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [Нормативний документ МОЗ України], № 826.— <http://consultant.paru.ua/?doc=09CMG0E4A4>.
 9. Фадєєнко Г.Д., Кушнір І.Е., Чернова В.М. та ін. Нутригенетична характеристика хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки на тлі метаболічного синдрому // Сучасна гастроентерологія.— 2018.— № 6 (104).— С. 7—13.
 10. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. Коррекция нарушенй функционального состояния печени, содержания липидов, гомоцистеина в крови, эндотелиальной функции и энергетического обмена у больных неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с гипертонической болезнью // Сучасна гастроентерологія.— 2011.— № 1 (57).— С. 27—32.
 11. Хухліна О.С., Антонів А.А. Неалкогольна жирова хвороба печінки та хронічна хвороба нирок: патогенез взаємообтяження, особливості клініки, діагностики, прогнозування перебігу.— Чернівці, 2018.— 247 с.
 12. Хухліна О.С., Антонів А.А., Мандрик О.Є. та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування.— Чернівці, 2017.— 188 с.
 13. Zhang S., Pan C., Zhou F. et al. Hydrogen sulfide as a potential therapeutic target in fibrosis // Oxid. Med. Cell Longev.— 2015.— Vol. 2015.— P. 593407. doi: 10.1155/2015/593407.

О.С. Хухліна, А.А. Антонів, З.Я. Коцюбийчук

ВГУЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці

Особенности гомеостаза цитокератина-18, сульфид водорода, гомоцистеина и их роль в механизмах взаимоотношения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени и хронической болезни почек

Цель работы — установить роль цитокератина-18, гомоцистеина и сульфида водорода в механизмах взаимоотношения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и хронической болезни почек (ХБП) при их коморбидности у больных с ожирением.

Материалы и методы. Основу исследования составил материал клинического наблюдения за 444 лицами, среди которых 354 больных НАЖБП. У 84 пациентов установлены НАЖБП и ожирение I степени (1-я группа), в том числе у 32 — неалкогольный стеатоз печени (НАСП), а у 52 — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). У 270 больных НАЖБП с ожирением I степени установлена коморбидность ХБП I—III стадии (2-я группа), среди которых у 110 больных установлен НАСП, а у 160 больных — НАСГ. Группы контроля составили 90 больных ХБП I—III стадии с нормальной массой тела (3-я группа) и 30 практически здоровых лиц.

Результаты и обсуждение. Анализ интенсивности апоптоза у больных с НАСГ, в зависимости от наличия коморбидной ХБП, указывает на достоверное увеличение содержания в крови цитокератина-18 у больных с НАСГ в 7,2 раза по сравнению с практически здоровыми лицами ($p < 0,05$), больных с НАСГ и ХБП — в 7,5 раза ($p < 0,05$). В то же время показатель содержания в крови цитокератина-18, который является биохимическим маркером апоптоза гепатоцитов, у больных ХБП имел тенденцию к росту (в 1,3 раза), но изменения не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

Исследование содержания в крови гомоцистеина у больных НАЖБП показало его существенный рост, начиная со стадии НАСГ: содержание гомоцистеина в крови превысило показатели у практически здоровых лиц в 2,0 раза ($p < 0,05$), что указывает на существенный риск атерогенеза и значительную угрозу снижения функционального состояния эндотелия. У больных с коморбидностью НАСГ и ХБП содержание гомоцистеина превысило показатели у практически здоровых лиц в 2,7 раза ($p < 0,05$) с наличием достоверной разницы между группами ($p < 0,05$). У больных с НАСГ установлено достоверное повышение содержания гомоцистеина в крови, которое превысило показатель у практически здоровых лиц в 3,3 раза ($p < 0,05$), а у больных с НАСГ и ХБП — в 4,7 раза ($p < 0,05$) с наличием достоверной межгрупповой разницы ($p < 0,05$). Нами было установлено также достоверное повышение содержания в крови гомоцистеина у больных ХБП без коморбидности (в 1,2 раза; $p < 0,05$) с наличием достоверной межгрупповой разницы ($p < 0,05$) с группами больных с коморбидностью ХБП.

Выводы. При НАСП и стеатогепатите на фоне ожирения и ХБП установлено существенное повышение содержания в крови цитокератина-18, гомоцистеина и значительный дефицит сульфида водорода по сравнению с течением без коморбидной патологии почек, которые участвуют в механизмах взаимоотношения и прогрессирования НАЖБП и ХБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, хроническая болезнь почек, цитокератин-18, сульфид водорода, гомоцистеин.

O.S. Khukhlina, A.A. Antoniv, Z.Ya. Kotsiubiichuk

HSEE «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi

Peculiarities of homeostasis of cytokeratin 18, hydrogen sulphide and homocysteine and their role in the mechanisms of mutual burden and progression of non-alcoholic fatty disease and chronic kidney disease

Objective — to establish the role of cytokeratin 18, homocysteine and hydrogen sulphide in the mechanisms of mutual burden and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and chronic kidney disease (CKD) due to their comorbidity in obese patients.

Materials and methods. The basis for the study was the material of clinical observation of 444 patients, including 354 patients with NAFLD. Among 354 patients, NAFLD and grade 1 obesity was established in 84 subjects (group 1), including 32 patients with non-alcoholic steatosis and 52 with non-alcoholic steatohepatitis. Comorbid CKD of I–III stages was established in 270 patients with NAFLD and obesity (group 2), among whom 110 patients had non-alcoholic steatosis and 160 non-alcoholic steatohepatitis. The control groups consisted of 90 patients with CKD of I–III stage with normal body weight (group 3) and 30 practically healthy persons.

Results and discussion. The analysis of the apoptosis intensity in patients with non-alcoholic steatohepatitis, depending on the presence of comorbid CKD, showed the significant increase in blood cytokeratin 18 levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis, it was in 7.2 times higher as compared to the practically healthy persons ($p < 0.05$); in patients with non-alcoholic steatohepatitis with CKD it was higher in 7.5 times ($p < 0.05$). At the same time, in patients with CKD the blood levels of cytokeratin 18, the biochemical marker of hepatocyte apoptosis tended to increase (in 1.3 times), but the changes were not statistically significant ($p > 0.05$).

The investigation of homocysteine blood levels in patients with NAFLD showed the significant increase beginning from the non-alcoholic steatosis stage: blood homocysteine levels exceeded those in practically healthy persons in 2.0 times ($p < 0.05$), indicating a significant risk of atherogenesis worsening of epithelial functional state. In patients with comorbid non-alcoholic steatohepatitis and CKD, the homocysteine levels exceeded the levels in healthy controls in 2.7 times ($p < 0.05$). The significant increase of blood homocysteine level was established in NAFLD patients, it exceeded these indexes for healthy controls in 3.3 times ($p < 0.05$), and in patients with NAFLD and CKD in 4.7 times ($p < 0.05$) with significant intergroup difference ($p < 0.05$). Moreover, the significant increase was established in the homocysteine levels of patients with CKD without comorbidity (1.2 times, $p < 0.05$) with a significant intergroup difference ($p < 0.05$) vs groups of patients with CKD comorbidity.

Conclusions. The significant increase in the blood levels of cytokeratin 18 and homocysteine and significant deficiency of hydrogen sulphide was established in patients with liver non-alcoholic steatosis and steatohepatitis against the background of obesity and CKD, when compared to the noncomorbid course of kidney pathology. These factors play significant role in the mechanisms of mutual burden and progression of non-alcoholic fatty disease and chronic kidney disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, chronic kidney disease, cytokeratin 18, hydrogen sulphide, homocysteine.