

53,3%/26,7%/20%, у здорових відповідно - 43,3%/46,7%/10%. Соотношение генотипов GG/GA/AA гена TNF- α у больных с раком мочевого пузыря в стадии T₂N₀M₀ составило 53,3%/46,7%/0%, в контрольной группе (здоровые) – соответственно, 48%/50%/2%. Соотношение генотипов TT/TC/CC гена TNF- β у больных с раком мочевого пузыря в стадии T₂ составило 10%/53,3%/36,7%, в контрольной группе - соответственно 13,3%/50%/36,7%.

Summary

GENOTYPES OF VEGF, TNF-A AND TNF-B GENES IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER IN T₂N₀M₀ STAGE AND THEIR ASSOCIATION WITH TUMOUR NEOPLASTIC GRADE

Fedevych V.

Key words: bladder cancer, genotype, growth factor, necrosis factor, polymorphism, differentiation.

The aim of this study was to determine the polymorphism of genotypes of VEGF, TNF- α and TNF- β genes in patients with bladder cancer in T₂N₀M₀ stage and their relation to the grade of neoplasia G. The test group involved 30 patients (20 men and 10 women) with bladder cancer in T₂N₀M₀ stage. The age of men was 50.3 \pm 6.1, of women - 59.3 \pm 5.0 years. 50 healthy individuals made up a control group; gender characteristics and age were identical to those of the test group. The grade of neoplasia G1 in the patients with bladder cancer in the T₂N₀M₀ stage was detected in 3 (10%) patients, G2 grade - in 21 (70%) patients, G3 grade - in 6 (20%) patients. The ratio of GG / GC / CC gene of the VEGF gene in the patients with bladder cancer in the T₂N₀M₀ stage is 53.3% / 26.7% / 20% respectively, in healthy subjects was 43,3%/46,7%/10%, respectively. The ratio of GG / GA / AA genotypes of TNF- α gene in the patients with bladder cancer in the T₂N₀M₀ stage was 53.3% / 46.7% / 0%, in the control group (healthy), respectively, 48%/50%/2%. The ratio of TT / TC / SS genotypes of TNF- β gene in patients with PCM in the T₂ stage was 10% / 53.3% / 36.7%, in the control group, respectively, 13.3% / 50% / 36.7%.

УДК 616.36-003.826-02:616.61-036.12]-099:577.245

Хухліна О.С., Антонів А.А., Кузьмінська О.Б., Антофійчук М.П., Данилишин Т.М.

ІНТЕНСИВНІСТЬ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ФАКТОРІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ЗАЛЕЖНО ВІД ФОРМИ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»

Мета дослідження: з'ясування патогенетичної ролі ендотоксикозу, процесів ВРОЛ, ОМБ та систем АОЗ у розвитку та механізмах взаємообтяження НАСГ, ожиріння залежно від форми та стадії ХХН, їх прогресування. Для реалізації цієї мети обстежено 177 хворих, у тому числі: 35 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II ступеня (1-ша група), 36 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II ступеня та ХХН I-II стадії: Хронічним двобічним пієлонефритом у фазі загострення (2А група), 35 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ст. із ХХН III ст.: Хронічним двобічним пієлонефритом, загострення (2В група), 37 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ст. та подагричною нефропатією (3 група), 34 хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I-II ст. із БГУ (4 група). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку. В результаті дослідження було встановлено, що за коморбідності НАСГ із ХХН I-III ст. у формі хронічного пієлонефриту зростає інтенсивність оксидативного стресу. Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що розвинувся на тлі ожиріння, зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці та ступінь ендотоксикозу. За коморбідності неалкогольного стеатогепатиту із подагричною нефропатією та за умов безсимптомної гіперурикемії ступінь оксидативного стресу істотно нижчий внаслідок потужних антиоксидантних властивостей сечової кислоти, однак ступінь ендотоксикозу переважає такий при стеатогепатиті без ураження нирок.

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

Дана робота є фрагментом НДР «Патогенетичні механізми взаємообтяження та клінічні особливості перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки та хронічної хвороби нирок, обґрунтування диференційованого лікування», державний реєстраційний номер 0111U006303.

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми ендотоксикозу, активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), окислювальної модифікації білків (ОМБ) та стану систем антиоксидантного захисту (АОЗ) при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) на тлі ожиріння [1;3;6;7;8;9;10;11;12],

залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з хронічною хворобою нирок (ХХН). Оксидативний стрес (ОС), який є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, мембран органел і активується за умов патології, водночас, виконує функцію регулювання гомеостазу за фізіологіч-

них умов, для забезпечення балансу процесів регенерації та апоптозу клітин [1;8]. Межею, яка забезпечує перехід від норми до патології з точки зору вільнорадикального пошкодження, є його інтенсивність. Накопичення активних форм кисню (АФК) та нітрогену, сполук, що містять вільні радикали, недоокиснених продуктів ВРОЛ, ОМБ сприяють формуванню синдрому ендогенної інтоксикації, який обтяжує перебіг багатьох запальних захворювань, особливо це стосується патології елімінуючих органів: печінки та нирок [1;2;10]. ХХН у формі хронічного пієлонефриту за ізолюваного перебігу супроводжується наростаючим ступенем ендотоксикозу, зростанням в системному кровообігу продуктів азотистого обміну на тлі гіпоальбумінемії, гіпер- та дисліпидемії, активацією ОС та нітрозативного стресу (НС) на тлі істотного пригнічення системи АОЗ, гальмуванням еритроцитопоезу (анемія хронічного захворювання), дисфункцією ендотелію, артеріальною гіпертензією із суттєвими розладами периферичного та органного (нирки, міокард, мозок) кровообігу, активацією системи сполучної тканини [2;5;10]. Усі ці ланки патогенезу ХХН, водночас, в більшій чи меншій мірі, можуть бути патогенетичними ланками і НАСГ [3;4;5;8;9;12]. Водночас, за коморбідності НАСГ із ожирінням частим коморбідним захворюванням є подагра із маніфестною подагричною нефропатією, а також безсимптомна гіперурикемія (БГУ), яка, згідно з даними дослідників, обтяжує перебіг коморбідних НАСГ та ожиріння в силу як безпосереднього впливу сечової кислоти на гепатоцити, так і впливу урикодепресантів (алопуринолу), які є гепатотропними токсичними засобами [4;5;10]. Відомо, що сечова кислота, обмін якої порушений у хворих на подагру, та за наявності метаболічного синдрому (МС) з БГУ, володіє антиоксидантними властивостями, які прирівнюються за потужністю до аскорбінової кислоти [5;10]. У літературі висвітлені дані з різноспрямованими результатами досліджень антиоксидантного статусу і ступеня пошкоджувальної дії ОС при ХХН, подагрі та БГУ на тлі НАСГ [5;10]. Тобто, наразі ступінь розладів оксидантно-антиоксидантного гомеостазу (ОАГ) та інтенсивність ендотоксикозу за коморбідного перебігу НАСГ, ожиріння за різних форм та стадій ХХН не відомий, що і зумовлює актуальність даного напрямку досліджень.

Мета дослідження

З'ясування патогенетичної ролі ендотоксикозу, процесів ВРОЛ, ОМБ та систем АОЗ у розвитку та механізмах взаємообтяження НАСГ, ожиріння залежно від форми та стадії ХХН, їх прогресування.

Матеріал та методи дослідження

Для реалізації цієї мети обстежено 177 хворих, у тому числі: 35 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II ступеня (1-ша група), 36 хворих на НАСГ із супровідним ожирінням I-II

ступеня та ХХН I-II стадії: Хронічним двобічним пієлонефритом у фазі загострення (2А група), 35 хворих на НАСГ на тлі ожиріння I-II ст. із ХХН III ст.: Хронічним двобічним пієлонефритом, загострення (2В група), 37 хворих на НАСГ із ожирінням I-II ст. та подагричною нефропатією (3 група), 34 хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння I-II ст. із БГУ (4 група). Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку; за статевим складом суттєвих розбіжностей не було.

Для визначення залежності перебігу НАСГ від наявності та форми ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння. Середній вік пацієнтів склав $(45,8 \pm 3,8)$ років. Діагноз НАСГ встановлювали згідно з уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р., за наявності критеріїв виключення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, а також результатів УСГ обстеження. Діагностику та лікування ХХН здійснювали згідно рекомендаціями клінічних настанов ДУ "Інститут нефрології НАМН України" (2012). У дослідження були включені хворі на ХХН I-III стадії без нефротичного синдрому із хронічним неускладненим пієлонефритом у фазі стихання загострення або із латентним перебігом, подагричною нефропатією.

Інтенсивність процесів ВРОЛ вивчали за вмістом в крові малонового альдегіду (МА), ізолюваних подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ). Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом в крові альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального (АКДНФГ НХ) та основного характеру (АКДНФГ ОХ). Стан системи АОЗ вивчали за вмістом в Ер глутатіону відновленого (ГВ), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ), каталази, супероксиддисмутази (СОД), церулоплазмину (ЦП). Ступінь ендогенної інтоксикації вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) та активністю аргінази.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, які були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро-Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні показники, які мали нормальний розподіл, представлені у вигляді середнє (М) \pm стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Ме) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) у якості міри розсіювання. Дискретні величини представлені у вигляді абсолютних та відносних частот (процент 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 випадку ненормального розподілу, використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна-Уїтні, для множинного порівняння – Т-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для оцінки міри залежності між перемінними використовували кореляційний аналіз за Пірсоном при параметричному розподілі та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена у випадку розподілу показників, що вірогідно відрізнялися від нормального. Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати дослідження та їх обговорення

Як свідчать дані, наведені в табл. 1, у всіх групах хворих визначалась активація процесів ВРОЛ. Так, у хворих 1-ї групи показник вмісту МА у плазмі крові перевищував контрольні показники в 1,6 рази; у той час, як у Ер – в 1,8 рази (p<0,05). У хворих 2 групи зареєстроване істотніше зростання вмісту МА у плазмі крові та Ер – відповідно у 1,7 та 2,1 рази (p<0,05) у порівнянні з ПЗО. У 4-й групі хворих показники вмісту МА у

плазмі крові та Ер (p<0,05) змінювалися менш інтенсивно, хоча і перевищували дані контролю відповідно у 1,3 та 1,5 рази (p<0,05), причому вірогідність різниці була встановлена між 1, 2 та 3-ю групами (p<0,05). Водночас, у хворих на НАСГ із подагричною нефропатією вміст МА перевищував дані у ПЗО відповідно 1,5 та 1,7 рази (p<0,05) і був вірогідно вищим у порівнянні з показником у 4 групі (p<0,05).

Зміни дещо вищої інтенсивності були зареєстровані нами у хворих на НАСГ у відношенні вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: ІПЗ, ДК, КСТ (табл. 1). Зокрема, у 1-й групі хворих було встановлено вірогідне зростання вмісту в крові ІПЗ у 2,4 рази, 2 групі – у 2,9 рази, 4 групі – у 2,1 рази, 3 групі – у 2,3 рази (p<0,05) із наявністю міжгрупової різниці (p<0,05). Вміст у крові ДК зростав максимально у 2-й групі порівняння – у 2,5 рази, у 1 групі – у 2,2 рази, 4-й – у 1,9 рази, 3-й – у 1,7 рази (p<0,05) із наявністю статистично значущої різниці між групами (p<0,05). У хворих 2-ї групи також зареєстровано максимальне вірогідне зростання вмісту КСТ у крові – у 2,2 рази, 1 групі – у 1,9 рази, 4 – у 1,5 рази, у хворих 3-ї групи – у 1,7 рази (p<0,05) із наявністю статистично значущої різниці між групами (p<0,05).

Таблиця 1

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, ендотоксикозу та факторів антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння I-II ст. залежно від коморбідних станів: ХХН I-III ст., піелонефриту, подагричної нефропатії, безсимптомної гіперурикемії (M±m)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		НАСГ (група 1), n=35	НАСГ+ ХХН I-III ст. (група 2), n=71	НАСГ+БГУ (група 4), n=37	НАСГ+П (група 3), n=34
МА у плазмі, мкмоль/л	2,51±0,05	3,92±0,07 *	4,35±0,06 */**	3,36 ±0,04 */**/****	3,69±0,03 */**/****/#
МА у Ер., мкмоль/л	9,11±0,13	16,03±0,42 *	18,75±0,58 */**	13,64±0,51 */**/****	15,61±0,25 */**/****/#
ІПЗ, Е220/мл. крові	2,60±0,05	6,23±0,05 *	7,58±0,12 */**	5,37±0,08 */**/****	5,92±0,07 */**/****/#
ДК, Е232/мл. крові	1,42±0,01	3,15±0,04 *	3,57±0,07 */**	2,68±0,06 */**/****	2,39±0,02 */**/****/#
КСТ, Е220/мл. крові	0,83±0,01	1,57±0,02 *	1,82±0,03 */**	1,23±0,01 */**/****	1,44±0,01 */**/****/#
АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	1,35±0,02	3,18±0,04 *	3,49±0,02 */**	2,37±0,05 */**/****	2,99±0,07 */**/****/#
АКДНФГНХ, ммоль/г білка	14,12±0,13	25,01±0,53 *	25,84±0,42 *	23,53±0,41 */**/****	23,76±0,69 */**/****
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,01	0,47±0,01 *	0,40±0,01 */**	0,63±0,002 */**/****	0,55±0,01 */**/****/#
ГТ, нмоль ГВ/хв.×1г. Нб	116,83± 1,58	164,23±4,11 *	162,25±4,37 *	150,44±5,54 *	151,28±4,12 *
ГП, нмоль ГВ/хв.×1г. Нб	155,18± 1,73	225,61±6,92 *	231,48±5,24 *	217,86±6,59 *	198,83±5,75 */**/****
СОД, од.а./ 1хв.×1гНб.	3,52±0,03	1,89±0,04 *	1,72±0,03 */**	2,18±0,01 */**/****	2,07±0,02 */**/****/#
Каталаза, ммоль /1хв.×1гНб.	15,50±0,08	27,25±0,81 *	24,47±0,52 */**	20,35±0,74 */**/****	28,11±0,75 */**/****/#
ЦП, ммоль/л	12,63±0,13	19,94±0,57 *	21,38±0,35 */**	15,31±0,52 */**/****	16,97±0,42 */**/****

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО (P<0,05);** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи (P<0,05);*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи (P<0,05); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 4 групи (P<0,05).

Вірогідне зростання вмісту в плазмі крові та Ер не лише проміжних, але й кінцевих продуктів ВРОЛ у всіх групах спостереження, свідчить про наявність декомпенсованого ОС у цього контингенту осіб. Останній факт є беззаперечним свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі НАСГ, інтенсивність якого зростає за коморбідності з ХХН, хронічним піелонефритом. Водночас, за коморбідності НАСГ із БГУ інтенсивність

ОС знижується, однак знову наростає за подагричної нефропатії на тлі НАСГ. Водночас слід зазначити, що неконтрольована агресія АФК є істотним фактором прогресування ХХН від I-II до III стадії. На підтвердження цієї думки свідчить істотне зростання вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у хворих на НАСГ із ХХН за мірою зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ). Зокрема, у хворих 2А групи, вміст МА у

плазмі крові та Ер перевищував показник у ПЗО у 1,6 та 2,0 рази ($p < 0,05$) відповідно, а у хворих 2В групи вміст МА у плазмі крові та Ер перевищував показник у ПЗО у 1,8 та 2,2 рази ($p < 0,05$) відповідно із наявністю вірогідної різниці із показником у хворих 2А групи ($p < 0,05$), що свідчить про декомпенсацію процесів ВРОЛ у даного контингенту хворих, яка є складовою синдрому ендогенної інтоксикації. Слід також зазначити, що показники вмісту в крові проміжних продуктів ВРОЛ у хворих на НАСГ на ХХН I-III стадій із достатнім ступенем вірогідності перевищували як нормативні показники із кратністю в межах 2,1-3,0 рази ($p < 0,05$), так і знаходились у межах вірогідної різниці із показниками у групі НАСГ та між собою ($p < 0,05$). Останній факт свідчить про те, що інтенсивність процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ зумовлює ступінь активності запального процесу в печінці та інтенсивність цитолізу гепатоцитів. Для підтвердження взаємозв'язку між показниками інтенсивності ПОЛ та основними маркерами цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів у хворих на НАСГ із ХХН був проведений кореляційний аналіз. Так, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові МА та рівнем білірубінемії ($r = 0,56$; $p < 0,01$); вмістом ІПЗ та активністю АЛТ ($r = 0,62$; $p < 0,01$); вмістом МА і активністю АСТ та АЛТ ($r = 0,58$; $r = 0,53$, $p < 0,01$ відповідно); вмістом МА і активністю ЛФ та γ -ГТ ($r = 0,41$; $r = 0,43$, $p < 0,05$); вмістом МА і тимоловою пробою ($r = 0,54$, $p < 0,05$); вмістом МА і вмістом γ -глобулінів ($r = 0,47$, $p < 0,01$).

Запальний компонент, тобто утворення переважно центролобулярних некрозів у печінковій тканині, зумовлений інфільтрацією імунокомпетентними клітинами у відповідь на первинне пошкодження (стеатоз печінки), які, шляхом респіраторного вибуху, тобто активної генерації та швидкого викиду у позаклітинний простір АФК та гідропероксидних сполук зумовлюють прогресування цитолізу гепатоцитів у хворих на НАСГ [8]. Інтенсивний ОС у якості субстрату торкається не лише ліпідів клітинних мембран, але й структурних та транспортних білків [4;10]. Нами було встановлено вірогідне зростання інтенсивності ОМБ у обстежених хворих. Зокрема, у хворих 1-ї групи вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ перевищував показники у ПЗО у 2,4 та 1,8 рази ($p < 0,05$) відповідно, у той час як у хворих 2-ї групи – у 2,6 та 1,8 рази ($p < 0,05$). У 4 та 3 групах вміст АКДНФГ ОХ був вірогідно нижчим від показника у 1 та 2-й групах порівняння ($p < 0,05$), однак вірогідно перевищував показник у групі контролю (у 1,8 та 2,2 рази ($p < 0,05$)). Вміст АКДНФГ НХ у крові мав аналогічну тенденцію змін ($p < 0,05$), однак вірогідність різниці цього показника між 1 та 2, 1 та 3, 1 та 4 групами встановлена не була ($p > 0,05$). Слід також зазначити, що інтенсивність процесів ОМБ у хворих на НАСГ із ХХН, хоча і у меншій мірі, ніж процеси ПОЛ, корелює із ступенем активності цитолітичного та мезенхімально-

запального синдромів ($p < 0,05$).

При оцінці стану функціонування системи АОЗ нами були виявлені наступні зміни (табл. 1). Перш за все, слід відзначити суттєво знижений вміст у Ер ГВ у всіх клінічних групах спостереження. Так, зменшення рівня ГВ у хворих 1-ї групи становило 2,0 рази, 2 групи – 2,3 рази, 4 – 1,5 рази, у той час, як у хворих 3-ї групи – 1,7 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з ПЗО, із вірогідною відмінністю ($p < 0,05$) між групами. Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом у крові ГВ та активністю АЛТ ($r = -0,61$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та загального білірубіну ($r = -0,52$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та МА ($r = -0,65$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та ІПЗ ($r = -0,63$; $p < 0,01$); а також прямого кореляційного зв'язку між вмістом в крові ГВ та ШКФ ($r = 0,69$; $p < 0,05$); вмістом ГВ та активністю аргінази ($r = 0,77$; $p < 0,01$). Зниження вмісту ГВ у крові зумовлює не лише істотне зниження потужності системи АОЗ клітини, але й сприяє ослабленню процесів печінкової детоксикації ендогенних токсинів та ксенобіотиків. У функціонуванні глутатіонзалежних ферментів також виявлені значні зміни залежно від клінічного варіанту перебігу ХХН (табл. 1). Так, серед груп хворих на НАСГ максимальне підвищення активності ферментів ГТ та ГП відповідно у 1,4 та 1,5 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем було встановлено у групах 1 та 2. Вірогідно нижчі від зазначених ($p < 0,05$) показники активності цих ферментів були встановлені у хворих на НАСГ, які у хворих 4-ї групи перевищували ПЗО відповідно у 1,3 та 1,4 рази ($p < 0,05$); хворих 3 групи – відповідно у 1,3 рази ($p < 0,05$). Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні [1;9].

У хворих на НАСГ та ХХН спостерігали вірогідне пригнічення активності СОД (табл. 1) – одного із найпотужніших ферментів системи АОЗ, який здійснює ферментативну дисмутацію супероксидного аніону [8]. У хворих 2-ї групи активність СОД була максимально пригніченою і була нижчою за контрольні показники у 2,9 рази ($p < 0,05$). У хворих 1, 4 та 3-ї груп активність ферменту була знижена відповідно у 1,9, 1,6 та 1,7 рази ($p < 0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). Слід також зазначити, що із зростанням стадії ХХН показники активності СОД вірогідно знижувались: у 2А групі – у 1,9 рази, у 2В групі – у 2,1 рази ($p < 0,05$), із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$).

Дослідження активності каталази показало вірогідне компенсаторне її зростання у хворих на НАСГ. Зокрема, у хворих 3-ї групи було зареєстровано максимальне підвищення активності каталази – у 1,9 рази у порівнянні з ПЗО, у хворих 1, 2 та 4 груп – у 1,8, 1,6 та 1,3 рази ($p < 0,05$). Поряд із дослідженням внутрішньоклітинних ферментів системи АОЗ, вивчення вмісту в крові церулоплазміну – потужного фактора АОЗ поза-

клітинного матриксу [10] (табл. 1) показало вірогідне максимальне зростання у 2-й групі хворих – у 1,7 рази, 1 групи – у 1,6 рази, 4 – у 1,3 рази, 3-ї групи – у 1,4 рази ($p < 0,05$). У хворих на НАСГ 2 групи було встановлено більш істотне зростання показника вмісту церулоплазміну (табл. 1) із зниженням ШКФ: 2А групи – у 1,6 рази, 2В групи – у 1,8 рази ($p < 0,05$). Важливим, з точки зору оцінки про- та антиоксидантного потенціалу у обстежених хворих виявилось обчислення співвідношення вмісту МА у крові до активності СОД [8], яке у групі ПЗО склало 0,7, у хворих 1-ї групи – 2,1, 2 групи – 2,6, 4-ї групи – 1,6, 3 групи – 1,8 ($p < 0,05$). Отримана пряма лінійна взаємозалежність глибини оксидантно-антиоксидантного дисбалансу із активністю запального процесу у печінці, інтенсивністю цитолітичного синдрому

та ступенем зниження ШКФ за коморбідної ХХН. У силу того, що сечова кислота має антиоксидантні властивості [5], ступінь ОС у групі хворих на НАСГ із БГУ був найнижчим серед груп порівняння ($p < 0,05$), однак відповідав високому рівню за коморбідності НАСГ із подагричною нефропатією, де був дещо нижчим від показника у групі НАСГ із ХХН I-III ст.

Аналізуючи показники ендогенної інтоксикації у групах порівняння, слід зауважити дещо іншу тенденцію змін. Зокрема, максимальний ступінь ендотоксикозу встановлено у хворих 2-ї групи, де показник вмісту в крові СМП перевищував нормативні у 1,8 рази ($p < 0,05$), у інших групах даний маркер знаходився в межах 1,5-1,7 рази ($p < 0,05$) із мінімальним показником у 1 групі (табл. 2).

Таблиця 2

Показники ендогенної інтоксикації та дезінтоксикаційної функції печінки у хворих на неалкогольний стеатогепатит та ожиріння I-II ст. залежно від коморбідних станів: ХХН I-III ст., піелонефриту, подагричної нефропатії, безсимптомної гіперурикемії ($M \pm m$)

Показники, од. вимір.	ПЗО, n=30	Групи обстежених хворих			
		НАСГ (група 1), n=35	НАСГ+ ХХН I-III ст. (група 2), n=71	НАСГ+БГУ (група 4), n=37	НАСГ+П (група 3), n=34
СМП 254, у.о./л	0,23±0,002	0,35±0,001 *	0,41±0,002 */**	0,37±0,002 */**/**	0,39±0,001 */**/**/#
Аргіназа, ммоль/год х л	2,18±0,03	0,85±0,03 *	0,38±0,01 */**	0,73±0,02 */**/**	0,52±0,02 */**/**/#

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($P < 0,05$);

** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 1 групи ($P < 0,05$);

*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 2 групи ($P < 0,05$); # - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих 4 групи ($P < 0,05$).

Аналізуючи активність аргінази крові, як маркера дезінтоксикаційної функції печінки [8], було встановлено максимальне пригнічення активності ферменту у хворих 2-ї групи – у 5,7 рази, що вірогідно відрізнялося від показників у хворих усіх інших груп: у 1 групі – зниження склало 2,6 рази, у 3 групі – у 4,2 рази, у 3 групі – 3,0 рази ($p < 0,05$). Останній факт свідчить про те, що НАСГ призводить до зниження дезінтоксикаційної функції печінки та наростання інтенсивності синдрому ендогенної інтоксикації, який максимально виражений за коморбідності з ХХН III ст., далі – за наявності подагри, і навіть за умов БГУ ступінь ендотоксикозу вищий від показника у 1 групі ($p < 0,05$). Цей висновок підтверджують результати проведеного дослідження вмісту маркерів ендотоксикозу та активності аргінази у хворих на НАСГ залежно від активності цитолітичного синдрому, а також від стадії ХХН. Цікавим з точки зору оцінки ступеня важкості ендогенної інтоксикації виявилось співвідношення маркера інтенсивності ендотоксикозу та дезінтоксикаційної активності печінки [10]. У контрольній групі співвідношення аргіназа/СМП склало 9,5. У той час, як у групі 1-ї групи цей показник склав 2,4; 2 – 0,9; 3-й – 2,0, 4-й – 1,3. Тобто регрес показника свідчить про значне пригнічення системи детоксикації у печінці та наростання ступеня інтоксикації.

Аналізуючи отримані результати, можна зробити висновок, що посилення процесів ПОЛ, що характеризується підвищенням вмісту у крові проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ, ОМБ веде

до підвищення ступеня важкості ендотоксикозу у хворих із синдромом ІР ($p < 0,05$). Проводячи кореляційний аналіз між маркерами ендотоксикозу та вмістом продуктів ПОЛ у крові хворих на НАСГ, встановили прямий кореляційний зв'язок між: вмістом СМП та МА в Ер ($r = 0,63$, $p < 0,01$); СМП та ІПЗ ($r = 0,72$, $p < 0,01$); СМП та активністю ГТ ($r = 0,51$, $p < 0,05$); активністю аргінази та вмістом ГВ ($r = 0,81$, $p < 0,01$); активністю аргінази та СОД ($r = 0,67$, $p < 0,05$); а також наявність зворотного кореляційного зв'язку між активністю аргінази та вмістом АКДНФГОХ ($r = -0,60$, $p < 0,05$). Таким чином, розвиток НАСГ на тлі ожиріння виникає внаслідок депонування у печінці переважно, а за деякими даними літератури – лише окиснено модифікованих ліпідів [11;12]. Крім того, інтенсивний ОС, тобто агресія АФК відносно циркулюючих ЛПНГ, збільшує їх ліпотоксичні властивості у сотні разів, що сприяє істотному збільшенню їх атерогенності на тлі відносної та абсолютної недостатності антиатерогенних фракцій – ЛПВГ [3;10]. Саме завдячуючи ОС у хворих із синдромом ІР виникає НАСГ, його прогресування до ЦП, а також розвиток вторинних ішемічних та метаболічних змін як у печінковій тканині, так і тканині нирок за коморбідності з ХХН [2;3;9;12]. Головними ознаками дезінтеграції параметрів системи антирадикального захисту та системи детоксикації у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ХХН, є зниження вмісту у крові ГВ, активності ферментів СОД та аргінази. Це свідчить про зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ із зростанням інтенсивності цитолізу

та синдрому ендогенної інтоксикації [8]. Збільшення активності ферментів ГП, ГТ та каталази, а також вмісту церулоплазміну у хворих на НАСГ, які мають вищий компенсаторний резерв, у порівнянні з хворими із коморбідною патологією, свідчить про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ під час зростання інтенсивності ОС та ендотоксикозу за умов ІР [6;8]. Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння, та ХХН, відображає ступінь активності патологічного процесу у печінці, а також ступінь ендогенної інтоксикації. При зниженні ШКФ спостерігається наростання інтенсивності метаболічної інтоксикації: накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та ОМБ, СМГ, виснаження системи детоксикації (зниження активності аргінази) та дезінтеграція активності ферментів протирадикального захисту, що, в свою чергу, призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону та поглиблення інсулінорезистентності, зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів, гальмування процесів β-окиснення вільних жирних кислот із накопиченням нейтрального жиру в печінці [10].

Висновки

Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що розвинувся на тлі ожиріння, зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці та ступінь ендотоксикозу. За коморбідності НАСГ із ХХН І-ІІІ ст. у формі хронічного піелонефриту зростає інтенсивність оксидативного стресу: накопичення проміжних (ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) та кінцевих (маломовного альдегіду, кетодієнів та спряжених триєнів) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків (альдегід- та кетон-динітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру), ендотоксикозу (зростання вмісту в крові середньомолекулярних пептидів, зниження активності аргінази) пропорційно ступеню зниження швидкості клубочкової фільтрації, на тлі дезінтеграції активності чинників протирадикального захисту (зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази, компенсаторне зростання активності каталази, глутатіонзалежних ферме-

нтів). За коморбідності неалкогольного стеатогепатиту із подагричною нефропатією та за умов безсимптомної гіперурикемії ступінь оксидативного стресу істотно нижчий внаслідок потужних антиоксидантних властивостей сечової кислоти, однак ступінь ендотоксикозу переважає такий при стеатогепатиті без ураження нирок.

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження оксидантно-антиоксидантного статусу під впливом різних гепатотропних засобів за коморбідності НАСГ із ХХН І-ІІІ ст.

Література

1. Бабак О.Я. Глутатіон в нормі і при патології: біологічна роль і можливості клінічного застосування / О.Я. Бабак // Здоров'я України. Тем. номер «Гастроентерол. Гепатол. Колопроктол». – 2015. – №1. – С.1-3.
2. Бондарчук І.В. Механізми розвитку хронічної хвороби нирок у хворих на артеріальну гіпертензію з урахуванням клінічно-лабораторних предиктивних / І.В. Бондарчук, В.С. Джурак, Л.П. Сидорчук [та ін.] // Клінічна та експеримент. патологія. – 2017. – Т.ХVI, №1(59). – С.33-38.
3. Звягинцева Т.Д. L-карнітин і оксидативний стрес – стресс при неалкогольному стеатогепатиті / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // 41-я Научная сессия ЦНИИГ «Расширяя границы». – 2015. – С.19-20.
4. Колеснікова О.В. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому / О.В. Колеснікова, К.Ю. Дубров, Е.О. Крахмалова // Укр. терапевт. журн. – 2010. – №3. – С.81-86.
5. Свінцицький А.С. Гіперурикемія та її роль у розвитку метаболічного синдрому / А.С. Свінцицький, Н.П. Козак, О.В. Барабанчик [та ін.] // Практикуючий лікар. – 2013. – №3(специвипуск). – С.83-85.
6. Фадеєнко Г.Д. Роль ожиріння як компонента метаболічного синдрому в виникненні та прогресуванні неалкогольної жирової хвороби печінки / Г.Д. Фадеєнко, К.А. Просолєнко, Е.В. Колеснікова // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №2. – С.4-10.
7. Харченко Н.В. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, С.І. Чекман [та ін.] // Новості медицини і фармації. Гастроентерологія. – 2013. – №457. – С. 28-29.
8. Хухліна О. С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика, лікування глутаргіном: монографія / О. С. Хухліна, М. Ю. Коломовець. – Чернівці: БДМУ, 2008. – 317 с.
9. Хухліна О.С. Неалкогольний стеатогепатит та гіпертонічна хвороба: особливості коморбідного перебігу, оптимізовані підходи до лікування: монографія / О.С. Хухліна, О.Є. Мандрик. – Чернівці. – 2014. – 203 с.
10. Хухліна О.С. Неалкогольна жирова хвороба печінки та коморбідні стани: особливості патогенезу, клініки, діагностики, лікування: монографія / [О.С. Хухліна, А.А. Антонів, О.Є. Мандрик та ін.]. – Чернівці. – 2017. – 205 с.
11. Bhalu N. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: An international collaborative study / N. Bhalu, P. Angulo, D. van der Poorten. [et al.] // Hepatology. – 2012. – №54(4). – P. 1208–1216.
12. Torres D.M. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis / D.M. Torres, S.A. Harrison // Gastroenterology. – 2008. – №134(6). – P. 1682–1698.

Реферат

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ФАКТОРОВ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Хухлина О.С., Антонив А.А., Кузминская О.Б., Антофийчук Н.П., Данилишин Т.М.

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

Цель исследования: выяснение патогенетической роли эндотоксикоза, процессов СРОЛ, ОМБ и систем АОЗ в развитии и механизмах взаимоотношения НАСГ, ожирения в зависимости от формы и стадии ХБП, их прогрессирования. Для реализации этой цели обследовано 177 больных, в том числе 35 больных НАСГ с сопутствующим ожирением I-II степени (1-я группа), 36 больных НАСГ с сопутствующим ожирением I-II степени и ХБП I-II стадии: Хроническим двусторонним пиелонефритом в фазе обострения (2А группа), 35 больных НАСГ на фоне ожирения I-II ст. с ХБП III ст. с хроническим дву-

сторонним пиелонефритом, обострення (2В група), 37 больных НАСГ с ожирением III ст. и подагрической нефропатией (3 группа), 34 больных НАСГ, развившегося на фоне ожирения I-II ст. с БГУ (4 группа). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (ПЗЛ) соответствующего возраста. В результате исследования было установлено, что за коморбидности НАСГ с ХБП I-III ст. в форме хронического пиелонефрита возрастает интенсивность оксидативного стресса. Неконтролируемая интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков у больных неалкогольный стеатогепатит, развившегося на фоне ожирения, вызывает степень активности патологического процесса в печени и степень эндотоксикоза. При коморбидности неалкогольного стеатогепатита с подагрической нефропатией и в условиях бессимптомной гиперурикемии степень оксидативного стресса существенно ниже вследствие мощных антиоксидантных свойств мочевой кислоты, однако степень эндотоксикоза преобладает таковой при стеатогепатите без поражения почек.

Summary

FUNCTIONAL STATE OF ENDOTHELIUM AND INDICATORS OF HAEMOSTASIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION OF II STAGE, OBESITY AND NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Khukhlina O. S., Antoniv A. A., Mandryk O. Ie., Kuzminska O. B., Kopchuk T. H., Domanchuk T. I., Yurniuk S. V.

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, hypertonic disease, obesity, endothelial dysfunction, perfusion, vasodilatation.

The aim of the study was to determine the characteristics of the functional state of endothelium and homeostasis indices in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and comorbidity of obesity I-II degree and essential hypertension (EH) of the II stage. Material and methods. 140 patients were examined: 60 patients were diagnosed to have NASH and obesity of the I degree (1 group), 60 patients had NASH and comorbid EH of the II stage and obesity of the I degree (group 2) and 20 patients with EH II stage and obesity of I degree (3 group) and 20 healthy people. All groups of patients were randomized according to age, sex, degree of obesity. The results of the study have demonstrated that the aggravation of the endothelial dysfunction in the patients with EH against NASH and obesity is an important link in the pathogenesis of vascular disorders. The growth of vascular resistance indices in the bed of the common hepatic artery, which is compensated by NO hyperproduction and leads to vasodilation of the venous link of the liver blood circulation, promotes the development of venous stasis, sludge of blood cells, develops the conditions for thrombotic formation. These changes result in chronic persistence of the state of "ischemia – reperfusion" of the liver parenchyma under the conditions of compensation for the hyperkinetic type of blood circulation under NASH. This contributes to the endothelial and hepatocyte damage and progression of NASH.