

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7\(2\):109-115](https://doi.org/10.21272/eumj.2019;7(2):109-115)

Abstract

УДК 616.61-036.12-008:616.36-003.826:613.25

O. S. Khukhlina,  
A. A. Antoniv,  
Z. Ya. Kotsiubiichuk,  
V. S. Gaidychuk,  
O. V. Andrusyak,

*Higher Educational Establishment  
of Ukraine "Bukovinian State  
Medical University", 10 Teatralna  
Square, Chernivtsi, 58002 Ukraine*

**DEVELOPMENT DEGREE AND THE ROLE OF  
ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT AND  
PROGRESSION OF NON-ALCOHOL FATTY LIVER DISEASE  
AND CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH  
OBESITY**

**Introduction.** The increase in the frequency of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) on the background of obesity and chronic kidney disease (CKD) cases in people of working age in Ukraine and in the world necessitates the research on mechanisms of mutual burden and finding new factors for the progression pathogenesis of this comorbidity.

**The aim of the study.** Determine the degree of development and the role of endothelial dysfunction in the development and progression of non-alcohol fatty liver disease and chronic kidney disease in patients with obesity.

**Material and methods of research.** 354 patients with NAFLD were examined: 84 of them had NAFLD with obesity stage I (1-st group), which contained 2 subgroups: 32 patients with NAS and 52 patients with NASH; 270 patients with NAFLD with comorbid obesity stage II and CKD stage I-III (2-nd group), including 110 patients with NAS and 160 patients with NASH, who were having inpatient treatment in 2014-2018 at the therapeutic departments 1 and 2, gastroenterology departments of Chernivtsi Regional Municipal Establishment "Hospital of Emergency Medical Aid - University Hospital", which is the clinical base of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases. The control group consisted of 90 patients with CKD of stage I-III with normal body mass (3-rd group) and 30 practically healthy persons (PHPs).

**Research results.** As a result of the study related to the features of the functional endothelium for the comorbidity of chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis with obesity and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) depending on its form and the stage of CKD increased endothelium dysfunction which occurs as a result of metabolic intoxication ( hyperlipidemia, postprandial hyperglycemia, increase in the degree of IP, hyperleptinemia, deficiency of adiponectin, increase of oxidative and nitrosative ( hyperactivation iNOS ) stress, and reduces the endothelium-dependent vasodilatation of the branchial artery, deficiency and synthesis of liberation of nitrogen monoxide (endothelium-relaxant factor) due to the shortage of endothelial NO-synthase.

**Conclusions:** The established endothelium dysfunction is an essential pathogenetic factor and inducer of NAFLD and CKD progression on the background of obesity. Endothelium dysfunction progresses due to the transformation of nonalcoholic steatosis into steatohepatitis, with

combining NAFLD with CKD, progressing with CKD stage, degree of insulin resistance, leptin resistance, intensity of oxidative and nitrositive stress, lipid distress syndrome.

**Keywords:** chronic kidney disease, non-alcoholic fatty liver disease, obesity, endothelial dysfunction.

**Corresponding author:** [antonivalona@ukr.net](mailto:antonivalona@ukr.net)

## Резюме

О. С. Хухліна,  
А. А. Антонів,  
З. Я. Коцюбійчук,  
В. С. Гайдичук,  
О. В. Андрусак,

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, м. Чернівці, Україна, 58002

## СТУПІНЬ РОЗВИТКУ ТА РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВИНИКНЕННІ ТА ПРОГРЕСУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

У статті наведено теоретичне узагальнення дослідження особливостей функціонального ендотелію за коморбідності хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного пієлонефриту з ожирінням та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАСЖХП) залежно від її форми та від стадії ХХН, який характеризується наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітрозитивного (гіперактивація іNOS) стресу, і полягає у зниженні ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної NO-синтази, істотного зростання пулу злущених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові. Встановлені розлади дисфункції ендотелію є істотними патогенетичними чинниками та індукторами прогресування НАСЖХП та ХХН на тлі ожиріння. Дисфункція ендотелію прогресує при трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит, із приєднанням до НАЖХП ХХН, прогресують із зростанням стадії ХХН, ступеня інсулінорезистентності, лептинорезистентності, інтенсивності оксидативного та нітрозитивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, неалкогольна жирова хвороба печінки, ендотеліальна дисфункція, ожиріння..

**Автор, відповідальний за листування:** [antonivalona@ukr.net](mailto:antonivalona@ukr.net)

## Вступ

Актуальність дослідження проблеми послідовного перебігу хронічної хвороби нирок (ХХН) із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у хворих на ожиріння істотно зросла в останній час у зв'язку із щорічним підвищенням захворюваності на кожну патологію зокрема, частоти даного виду коморбідності (15–30%), значним переліком ускладнень внаслідок їх прогресування [1-8]. Істотну роль у патогенезі НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння відіграє ендотеліальна дисфункція (ЕД), яка виникає внаслідок порушення структурно-функціональних властивостей ендотелію, і призводить до розла-

дів місцевої регуляції тону судин унаслідок порушення ліберації ендотелійрелаксуючого фактора – NO. Крім функції універсального вазодилатора NO володіє антиагрегантними, антиадгезивними, антипроліферативними властивостями, бере участь в окиснювально-відновних процесах. Водночас, для хворих на ожиріння характерна ЕД із розвитком дефіциту NO в крові, що є передумовою розвитку мікро- та макроангіопатій, ХХН: діабетичної нефропатії, а функціональний стан ендотелію та активність іNOS, eNOS, ендотеліну-1, їх роль у патогенезі прогресування НАЖХП та ХХН на тлі ожиріння не вивчались.

**Мета дослідження.** Встановити ступінь розвитку та роль ендотеліальної дисфункції у виникненні та прогресуванні НАЖХП та ХХН у пацієнтів з ожирінням.

**Матеріал та методи дослідження.** Обстежено 384 хворих на НАЖХП: з яких 84 хворих на НАЖХП із ожирінням I ступеня (1 група), яка містила 2 підгрупи: 32 хворих на НАСП та 52 хворих на НАСГ; 270 хворих на НАЖХП із коморбідним ожирінням I ступеня та ХХН I-III стадії (2 група), у тому числі 110 хворих на НАСП та 160 хворих на НАСГ. Групу контролю склали 90 хворих на ХХН I-III стадії із нормальною масою тіла (3 група). Для визначення залежності перебігу НАЖХП від форми та стадії ХХН групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, ступенем ожиріння, активністю НАСГ. Середній вік пацієнтів склав  $(45,8 \pm 3,81)$  років. Наявність дисфункції ендотелію оцінювали за показником ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії (ЕЗДА), кількістю циркулюючих ендотеліоцитів (КЦЕ), вмістом у крові стабільних метаболітів NO (з реактивом Гріса), активністю індукцибельної (iNOS) та ендотеліальної NO-синтази (eNOS) у лімфоцитах, ендотеліну-1 (ET-1) методом ІФА. Функціональний стан ендотелію вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L. C. Green із співавт.. Кількість десквамованих ендотеліоцитів (КЦЕ) у крові визначали за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н.Петрищева та співавт.

При надходженні хворих у стаціонар визначали маркери пошкодження паренхіми печінки за загальноприйнятим переліком активності ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, обчислення коефіцієнту де Рітіса, гама-глутамілтрансфераза, лужна фосфатаза), вмістом у крові білірубину; маркерів функціонального стану печінки (вміст у крові альбумінів, фракцій білірубину, протромбіновий час), функціонального стану нирок (вміст у крові креатиніну, цистатину, сечовини, обчислення швидкості клубочкової фільтрації), ліпідограми, іонограми, глікемічного профілю крові, обчислення індексів інсулінорезистентності. Для визначення структурних змін паренхіми печінки та нирок проводили УСГ дослідження. З метою кількісної оцінки змін ехогенності печінки використали метод еходенситометрії із обчисленням гепато-ренального індексу (ГРІ) (Webb M. et al., 2009). Для оцінки наявності та ступеня стеатозу гепатоцитів проводили біохімічний

Стеато-тест, для оцінки стадії фіброзу печінки використовували Фібротест (T. Poynardt, Франція) в умовах лабораторії Sinevo.

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 (M)  $\pm$  стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані представлені у вигляді медіани (Me) 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 – T-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 порівняння дискретних величин у незалежних групах застосовували критерій  $\chi^2$  максимальної правдоподібності (log-likelihood) (МП  $\chi^2$ ), для порівняння пар дискретних величин використовувався розрахунок модифікації точного критерію Фішера (mid-p). Для прогнозування перебігу НАСГ та ХХН, визначення діагностичної значущості показників використовували ROC-аналіз з обчисленням площі, обмеженої ROC-кривою (AUC). 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.** Результати проведеного дослідження свідчать про те, що у хворих на НАСП із ожирінням не було встановлено вірогідних змін ЕЗДА у порівнянні з показником у ПЗО ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). У хворих на НАСП із ХХН було встановлено істотне зниження ЕЗДА у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ), що істотно

відрізнялося від показника у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ ). При порівнянні показника ЕЗДА у хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН встановлено істотне зниження відповідно у 1,3 та 2,0 рази

( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зниження у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної різниці із хворими групи НАСГ та ХХН ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 1 – Показники функціонального стану ендотелію у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит залежно від коморбідності з ХХН та за її ізольованого перебігу ( $M \pm m$ )

Показники, од. вимір.	ПЗО, n = 30	Групи обстежених хворих				
		НАСП, n = 32	НАСП, ХХН, n = 110	НАСГ, n = 52	НАСГ, ХХН, n = 160	ХХН, n = 90
ЕЗДА ПА, %	14,42 ± 0,67	15,82 ± 1,61	8,54 ± 0,52 */**	11,17 ± 0,73*	7,08 ± 0,63 */***/#	9,15 ± 0,51 */##
КЦЕ $\times 10^4$ /л	3,01 ± 0,12	3,21 ± 0,13	4,37 ± 0,10 */**	3,88 ± 0,15 */**	5,67 ± 0,17 */***/#	3,98 ± 0,21 */##
NO, мкмоль/л	18,32 ± 1,25	12,65 ± 1,23*	9,48 ± 1,31*	10,52 ± 1,13*	8,28 ± 0,94*	9,55 ± 0,67*
iNOS пл, нмоль/хвхл	0,52 ± 0,01	1,21 ± 0,01*	1,87 ± 0,02 */**	1,95 ± 0,01 */**	2,53 ± 0,02 */***/#	1,74 ± 0,03 */***/##
iNOS лім, пмоль/хв х мг білка	1,55 ± 0,02	5,26 ± 0,11*	7,44 ± 0,17 */**	9,73 ± 0,35 */**	14,57 ± 0,46 */***/#	6,98 ± 0,33 */##
eNOS пл, пмоль/хв х мг білка	38,47 ± 1,31	27,32 ± 0,93*	19,50 ± 1,18 */**	21,59 ± 1,05 */**	13,25 ± 0,47 */***/#	20,83 ± 0,71 */##
ЕТ-1, пмоль/л	6,18 ± 0,43	9,31 ± 0,45*	12,43 ± 0,33 */**	15,32 ± 0,47 */**	19,27 ± 0,29 */***/#	13,64 ± 0,21 */***/##

Примітки: \* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ );  
 \*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП ( $p < 0,05$ );  
 \*\*\* – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ ( $p < 0,05$ );  
 # – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСП з ХХН ( $p < 0,05$ );  
 ## – різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на НАСГ з ХХН ( $p < 0,05$ ).

Як вказують дані, викладені в табл. 1, у пацієнтів із поєднаним перебігом НАСП із ожирінням та ХХН спостерігалось істотніше зростання КЦЕ у системному кровообігу у 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) проти тенденції до зростання у хворих на НАСП ( $p > 0,05$ ). Водночас, у хворих на НАСГ КЦЕ зросла у 1,3 рази у порівнянні з показником у ПЗО ( $p < 0,05$ ) проти збільшення у 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) у хворих на НАСГ із ХХН ( $p < 0,05$ ).

Аналіз маркерів синтетичної функції ендотелію вказує на істотніше зниження вмісту NO у крові (у 1,9 рази,  $p < 0,05$ ) у хворих на НАСП із ХХН, ніж у пацієнтів з НАСП без коморбідності (у 1,4 рази,  $p < 0,05$ ) та за умов ізольованого перебігу ХХН (у 1,9 рази,  $p < 0,05$ ). Водночас, у хворих на НАСГ із ХХН та ожирінням вміст NO у крові був істотно нижчий від показника у ПЗО (у 2,2 рази,  $p < 0,05$ ), а у хворих на НАСГ – відповідно у 1,7 рази ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). Пояснити при-

чини дефіциту NO у хворих на дану коморбідність НАЖХП можна дослідивши активність NO-синтаз. Згідно з отриманими даними (табл. 1), активність iNOS у крові у хворих на НАСП була істотно підвищена (у 2,3 рази,  $p < 0,05$ ) а у хворих на НАСП із ХХН перевищувала показник у ПЗО у 3,6 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ).

У хворих на НАСГ та НАСГ із ХХН співвідношення активності iNOS склало відповідно 3,8 та 4,9 рази ( $p < 0,05$ ), а у пацієнтів з ізольованою ХХН – зростання у 3,3 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Встановлена індукція активності iNOS крові у хворих на НАЖХП та ХХН не призвела до корекції вмісту NO та забезпечення адекватної вазодилатації. Активація прозапальної iNOS, ймовірно, підвищує вплив факторів агресії відносно ендотелію (індукція запалення, атерогенезу, зро-

стання інтенсивності нітрозитивного стресу із перетворенням більшої частини NO на токсичний пероксинітрит, індукція колагенутворення в печінці та нирках) із прогресуванням ЕД, атеросклерозу, ПКН та ниркової дисфункції.

Ці припущення підтверджують результати дослідження показників активності iNOS лімфоцитів, яка зростала навіть істотніше від попереднього показника. Так, у хворих на НАСП було встановлено зростання активності фермента в лімфоцитах у 3,4 рази, хворих на НАСП із ХХН – у 4,8 рази, хворих на НАСГ – у 6,3 рази, у пацієнтів з НАСГ та ХХН – у 9,4 рази, за ізолюваного перебігу ХХН – у 4,5 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ), що свідчить про активний запальний процес в печінці та нирках із високою активністю нітрозитивного стресу.

Аналіз результатів досліджень функціонального стану ендотелію за показником активності eNOS у лімфоцитах вказує на її вірогідний дефіцит (табл. 1). Так, у хворих на НАСП встановлено зниження активності фермента в лімфоцитах у 1,4 рази ( $p < 0,05$ ), хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), хворих на НАСГ – у 1,8 рази ( $p < 0,05$ ), хворих на НАСГ із ХХН – у 2,9 рази ( $p < 0,05$ ), у пацієнтів з ізолюваним перебігом ХХН – зниження склало 1,9 рази ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ) із хворими на НАСГ та ХХН. Зниження активності eNOS якраз і призвело до зниження генерації NO ендотелієм та порушення ендотеліозалежних дилатаційних реакцій. Водночас, у обстежених хворих вміст ET-1 перевищував показник у ПЗО відповідно у хворих на НАСП – у 1,5 рази, хворих на НАСП із ХХН – у 2,0 рази із наявністю вірогідної різниці ( $p < 0,05$ ). У хворих на НАСГ вміст ET-1 перевищив показник у ПЗО – у 2,5 рази, у пацієнтів з НАСГ та ХХН – у 3,1 рази, а в групі хворих на ХХН та нормальною масою тіла – у 2,2 рази ( $p < 0,05$ ). Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушення функціонального стану ендотелію у хворих на НАЖХП та ожиріння з розвитком та прогресуванням ХХН. Генерація нейтрофілами під час загострення ХХН у хворих на НАСП та НАСГ значної кількості АФК та нітрогену та гіперпродукція NO лімфоцитами унаслідок активації iNOS із прогресуючим ушкодженням ендотелію (зниження активності eNOS та зростання кількості злущених ендотеліоцитів) призводить до істотної ЕД (зниження співвідношення NO до ET-1

3,0 у ПЗО проти зниження до відповідно 0,8 та 0,4, тобто у 3,8 та 7,5 рази,  $p < 0,05$ ), що супроводжується вазоспазмами внаслідок гіперпродукції ET-1 та дефіциту NO, істотними розладами плинності крові та підсилення процесів адгезії формених елементів до судинної стінки, які переважно перебувають у спазмованому стані. Зазначені обставини, ймовірно, відіграють вирішальну патогенетичну роль у розвитку АГ у хворих на ХХН. Максимальні прояви ЕД серед груп порівняння були нами встановлені у хворих на НАСП із ХХН та НАСГ із ХХН, де була встановлені грубі розлади ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії: відповідно показник знижався у 1,7 та 2,0 рази ( $p < 0,05$ ), що вказує на роль ЕД у патогенезі розладів судинного тонуусу та АГ. Таким чином, у хворих на НАЖХП із супровідним ожирінням та ХХН було встановлено стан гіперагрегації тромбоцитів, плазмової гіперкоагуляції, зокрема активації 2-ї та 3-ї фаз коагуляційного гемостазу, зниження антикоагулянтного потенціалу крові, пригнічення фібринолітичної активності плазми крові, яка виникає за рахунок гальмування ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу, які є найбільш вираженими за супровідної ХХН.

Аналіз показників функціонального стану ендотелію у хворих на НАЖХП із ХХН залежно від її стадії (табл. 2) показує, що у хворих на НАСП із ХХН показник ЕЗДА вірогідно знижується від I до III стадії ( $p < 0,05$ ).

У групі хворих на НАСГ із ХХН ЕЗДА чітко залежить від стадії ХХН і вірогідно знижується від I до II та від II до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). Кількість циркулюючих ендотеліоцитів у хворих на НАСП зростають при прогресуванні від I до II та від II до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ), у той час, коли у хворих на НАСГ – такої залежності немає: показник зростає від I до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ).

Аналіз інших показників ЕД у хворих на НАСП із ХХН таких, як активність iNOS в плазмі та лімфоцитах, ET-1 вірогідно зростають від I до II та від II до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ) (табл. 2), а активність eNOS вірогідно знижується від I до II та від II до III стадії ( $p < 0,05$ ), у той час, коли у групі хворих на НАСГ із ХХН чітко залежить від стадії ХХН і вірогідно змінюється від I до II та від II до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ), окрім активності iNOS у лімфоцитах, яка зростає від I до III стадії ХХН ( $p < 0,05$ ), а зміни між I та II стадіями невірогідні.

Таблиця 2 – Показники функціонального стану ендотелію у хворих на неалкогольний стеатоз печінки та стеатогепатит та ХХН залежно від її стадії

Показники од. вимір	ПЗО (n = 30)	Групи обстежених хворих					
		Хворі на НАСП, ХХН			Хворі на НАСГ, ХХН		
		I ст. (n = 45)	II ст. (n = 36)	III ст. (n = 29)	I ст. (n = 63)	II ст., (n = 52)	III ст. (n = 45)
ЕЗДА ПА,%	14,42 ± 0,67	9,76 ± 0,31*	8,54 ± 0,12 */**	8,17 ± 0,11 */**	7,58 ± 0,23*	7,15 ± 0,18*	6,61 ± 0,10 */**/**
КЦЕ x10 <sup>4</sup> /л	3,01 ± 0,12	4,11 ± 0,09*	4,37 ± 0,04 */**	4,58 ± 0,06 */**/**	5,47 ± 0,07*	5,68 ± 0,05*	5,81 ± 0,06 */**
NO, мкмоль/л	18,32 ± 1,25	10,35 ± 0,93*	9,46 ± 0,72*	9,14 ± 0,51*	8,89 ± 0,24*	8,29 ± 0,26*	7,78 ± 0,19 */**
iNOS пл, нмоль/хвхл	0,52 ± 0,01	1,81 ± 0,01*	1,88 ± 0,02 */**	1,94 ± 0,01 */**/**	2,47 ± 0,02*	2,54 ± 0,01 */**	2,59 ± 0,01 */**/**
iNOS лім, пмоль/хв х мг білка	1,55 ± 0,02	7,03 ± 0,05*	7,43 ± 0,07 */**	7,75 ± 0,06 */**/**	14,22 ± 0,11*	14,47 ± 0,16*	14,69 ± 0,07 */**
eNOS пл, пмоль/хв х мг білка	38,47 ± 1,31	22,32 ± 0,63*	19,52 ± 0,45 */**	17,29 ± 0,37 */**/**	15,72 ± 0,23*	13,21 ± 0,26 */**	12,55 ± 0,17 */**/**
ET-1, пмоль/л	6,18 ± 0,43	11,81 ± 0,15*	12,43 ± 0,17 */**	13,28 ± 0,13 */**/**	17,68 ± 0,21 *	19,27 ± 0,19 */**	19,99 ± 0,14 */**/**

Примітки: \*– зміни вірогідні у порівнянні із показником у ПЗО (p < 0,05);

\*\*– зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів I стадії ХХН (p < 0,05);

\*\*\* – зміни вірогідні у порівнянні із показником у групі пацієнтів II стадії ХХН (p < 0,05).

Однак, за більшістю параметрів ЕД чітко прослідковується залежність між показниками у

### Висновки

У пацієнтів з НАЖХП та ХХН у осіб з ожирінням встановлені наступні порушення: наростаючої дисфункції ендотелію, яка виникає внаслідок впливу метаболічної інтоксикації (гіперліпідемія, постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня ІР, гіперлептинемія, дефіцит адипонектину, посилення оксидативного та нітритивного (гіперактивація іNOS) стресу), і полягає у зниженні ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії, дефіциті синтезу та ліберації монооксиду нітрогену (ендотелійрелаксуючого фактора) внаслідок дефіциту ендотеліальної

### Перспективи подальших досліджень

Перспектива подальших досліджень в зазначеному напрямку полягає в дослідженні показ-

хворих на НАЖХП без ХХН та за коморбідної ХХН і має місце залежність від її стадії.

NO-синтази, істотного зростання пулу злущених ендотеліоцитів, які циркулюють у крові. Встановлені розлади дисфункції ендотелію є істотними патогенетичними чинниками та індукторами прогресування НАСЖХП та ХХН на тлі ожиріння.

Дисфункція ендотелію прогресує при трансформації неалкогольного стеатозу в стеатогепатит, із приєднанням до НАЖХП ХХН, прогресують із зростанням стадії ХХН, ступеня інсулінорезистентності, лептинорезистентності, інтенсивності оксидативного та нітритивного стресу, ліпідного дистрес-синдрому.

ників ендотеліальної дисфункції у динаміці лікування хворих із коморбідним перебігом НАЖХП та ХХН у пацієнтів на тлі ожиріння.

### References (список літератури)

1. Athyros V, Tziomalos K, Katsiki N et al. [Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease; an update.]. *World J. Gastroenterol.* 2015. 21: 6820–6834
2. Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men.] *Metabolism.* 2008. 57: 569–576.
3. Ix JH, Sharma K. [Mechanisms Linking Obesity, Chronic Kidney Disease, and Fatty Liver Disease: The Roles of Fetuin-A, Adiponectin, and AMPK.] *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. Mar; 21(3): 406–412.
4. Franchini S, Savino A, Marcovecchio ML, et al. [The effect of obesity and type 1 diabetes on renal function in children and adolescents.] *Pediatr. Diabetes.* 2015, 16: 427–433.
5. KDIGO 2012[Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.] *Kidney International Supplement* 2013;3:1–150.
6. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. [A new equation to estimate glomerular filtration rate.] *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
7. Machado MV, Gonçalves S, Carepa F, et al. [Impaired renal function in morbid obese patients with nonalcoholic fatty liver disease.] *Liver Int.* 2012. Feb; 32(2): 241-248.
8. Marcuccilli M, Choncho M. [NAFLD and Chronic Kidney Disease]. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. Apr; 17(4): 562.
9. Musso G, Cassader M, Cohny S, et al. [Fatty Liver and Chronic Kidney Disease: Novel Mechanistic Insights and Therapeutic Opportunities.] *Diabetes Care.* 2016. Oct; 39(10): 1830-1845.
10. Papademetriou M, Athyros VG, Geladari E, et al. [The Co-Existence of NASH and Chronic Kidney Disease Boosts Cardiovascular Risk: Are there any Common Therapeutic Options?] *Current Vascular Pharmacology*, 2017;15:1-15.

(received 25.02.2019, published online 25.06.2019)

(одержано 25.02.2019, опубліковано 25.06.2019)