

## **ЗМІНИ РІВНЯ КАЛІСТАТИНУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ ТА ОЖИРІННЯ І УРАЖЕННЯ НИРОК, ІНФІКОВАНИХ COVID-19**

**©Є. С. Сірчак, К. В. Сабовчик, В. В. Стрижак, В. Ю. Коваль**

*ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; медичний факультет,  
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб*

**РЕЗЮМЕ.** Калістатин – член сімейства інгібіторів серинових протеаз (serpin), який має протизапальні та антиоксидантні властивості, що може мати терапевтичні перспективи для запобігання багатьом захворюванням, включаючи кардіометаболічні розлади, ураження судин, артрит, рак, фіброз нирки і фіброз печінки.

**Мета** – дослідити зміни рівня калістатину у сироватці крові у хворих на НАЖХП та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19.

**Матеріал і методи дослідження.** Обстежено 72 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) та ожиріння. Хворих поділено на дві групи: в 1 групу увійшло 34 хворих на НАЖХП та інсулінорезистентність (ІР); 2 групу склали 38 хворих з НАЖХП та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні дослідження, а також визначення рівня калістатину у сироватці крові.

**Результати й обговорення.** У хворих обох груп на НАЖХП та ожиріння на момент поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-19 рівень калістатину у сироватці крові був знижений (в 2,0 та у 2,2 рази відповідно у пацієнтів 1 та 2 груп, порівняно з показником контрольної групи –  $26,78 \pm 0,22$  нг/мл ( $p < 0,01$ )). Гостре респіраторне захворювання, викликане COVID-19, сприяло зниженню рівня калістатину на 10-й день захворювання на  $(2,97 \pm 0,03)$  нг/мл у хворих 1 групи ( $p < 0,05$ ) та на  $(3,99 \pm 0,02)$  нг/мл у хворих 2 групи ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП та ожиріння призводить до формування уражень нирок, що більш виражене у пацієнтів з ЦД 2-го типу. У хворих на НАЖХП та ожиріння встановлено зниження рівня калістатину в сироватці крові, з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів з ЦД 2-го типу (зниження до  $(12,07 \pm 0,08)$  нг/мл при нормі  $(26,78 \pm 0,22)$  нг/мл –  $p < 0,01$ ). Із прогресуванням порушень функціонального стану печінки та нирок у хворих на НАЖХП на фоні інфікування COVID-19 зростають зміни рівня калістатину в сироватці крові, а саме, його зниження до  $(10,15 \pm 0,11)$  нг/мл та до  $(8,08 \pm 0,06)$  нг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ).

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** неалкогольна жирова хвороба печінки; ожиріння; інсулінорезистентність; цукровий діабет 2-го типу; COVID-19; калістатин.

**Вступ.** Калістатин – нещодавно ідентифікований член сімейства інгібіторів серинових протеаз (serpin), кислий глікопротеїн з молекулярною масою 58–60 кДа, який виконує різноманітні функції [1]. Впеше калістатин був ідентифікований у плазмі людини як тканинний калікреїн-зв'язуючий білок, який особливо пригнічує активність тканинного калікреїну [2]. Встановлено, що у білка є активний сайт та гепаринзв'язуючий домен, через які він реалізує калікреїннезалежні ефекти. Завдяки цим 2 окремим структурним елементам калістатин регулює експресію з декількох генів та контролює активацію кількох сигнальних шляхів. Активний сайт калістатину є ключовим для інгібування тканин калікреїну, тканинних калікреїн/кінін-опосередкованих процесів та стимуляції експресії ендотеліального оксиду азоту [3]. Калістатин має судинорозширювальний ефект, що не залежить від тканинної системи калікреїн-кініну. Активний сайт калістатину є істотним для ефекту зниження артеріального тиску, оскільки калістатин та гепарин-зв'язуючий сайт калістатину індукує вазодилатацію. Доведені також захисна роль калістатину при пошкодженні судинної стінки та його терапевтичний потенціал при судинних та запальних захворюваннях [2].

Калістатин синтезується та експресується переважно у печінці та розподіляється між тканинами серця, нирок, судин та іншими структурами, які пов'язані з функцією серцевосудинної системи. Досліджено вміст транскриптів та гену калістатину в плазмі, легенях, передміхуровій залозі та аорті. Також доведено, що калістатин локалізується в ендотеліальних та гладком'язових клітинах великих, середніх і найдрібніших кровоносних судинах. Вагоме зниження калістатину в сироватці крові спостерігалось у пацієнтів з патологією печінки, септичним шоком, запальними захворюваннями кишечника [4].

Також були зроблені висновки, що рівень біомаркера знижується при захворюванні на тяжку пневмонію, гострі респіраторні інфекції, при ожирінні, преддіабетичних станах, інсулінорезистентності, цукровому діабеті II типу та його наслідках у вигляді діабетичної ретинопатії [2, 4]. Huang X. та співавтори довели захисний вплив калістатину на епітеліальні клітини бронхів та негативні кореляційні зв'язки з тяжкістю запального ушкодження легень, а Chao J. та співавтори виявили захисну роль калістатину в запобіганні старінню та розвитку онкологічних захворювань [1, 4]. Отже, каліста-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

тин – це плейотропний цитокін, який має протизапальні та антиоксидантні властивості, і може мати терапевтичні перспективи для запобігання багатьом захворюванням, включаючи кардіометаболічні розлади, ураження судин, артрит, рак, фіброз нирки і фіброз печінки [5].

Отже, враховуючи різноспрямовані впливи калістатину, визначення його активності при хронічних дифузних ураженнях печінки, в тому числі при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) у поєднанні з ожирінням та ураженням нирок, є перспективним напрямком щодо визначення та прогнозування різних ускладнень при коморбідній патології, що особливо актуально у час пандемії COVID-19.

**Мета** – дослідити зміни рівня калістатину в сироватці крові у хворих на НАЖХП та ожиріння і ураження нирок, інфікованих COVID-19.

Наукове дослідження виконано в рамках наукових тем кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (номер державної реєстрації 0118U004365) та «Клініко-патогенетичні особливості формування поліморбідних захворювань при ураженні системи органів травлення та розробка диференційованих схем їх терапії в умовах пандемії COVID-19» (номер державної реєстрації 0121U110177).

**Матеріали і методи дослідження.** Комплексне обстеження хворих проведено на клінічній базі кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ». В наукове дослідження включено 72 хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (стеатогепатит) у поєднанні зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ) (надмірна вага чи ожиріння різного ступеня вираження) та порушенням вуглеводного обміну, що проходили лікування у КНП «ЗОКЛ імені А. Новака» ЗОД за період з 2020 р. по 2022 рр. і мали підтверджений діагноз COVID-19 пневмонії (позитивна полімеразно-ланцюгова реакція (ПЛР-тест) до РНК SARS-CoV-2 (ген RdRP SARS-CoV-2, ген E SARS-CoV-2), а також ураження легень у вигляді «матового скла» на комп'ютерній томограмі з максимальним відсотком ураження легеневої тканини до 65,0 %) і не вимагали підключення хворих до апарату штучної вентиляції легень. Прийнято рішення щодо стаціонарного лікування цих пацієнтів у зв'язку із високим ризиком можливих ускладнень та більш тяжкого перебігу вірусної інфекції на фоні коморбідної патології. Хворим проведено діагностику (визначення рівня прокальцитоніну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну, феритину, D-димеру у крові) та лікування (призначення протівірусної терапії, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, вітаміну

D3, препарату цинку, а також антибіотикотерапії (за необхідності)) згідно стандартів надання медичної допомоги хворим на COVID-19 інфекцію. Слід зазначити, що у обстежених пацієнтів на НАЖХП до поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-19 не діагностовано ураження нирок.

Критеріями виключення із дослідження були вкрай тяжкий стан пацієнтів, інфікованих COVID-19, наявність вроджених вад сечовидільної системи, гострий та хронічний гломеруло- й пієлонефрит, цукровий діабет 1-го типу, наявність алкогольного, автоімунного, вірусного (віруси гепатитів В, С, D) уражень печінки.

У контрольну групу ввійшли 20 практично здорових осіб (чоловіків було 12 (60,0 %), жінок – 8 (40,0 %)). Середній вік складав (49,6±7,1) років.

Усі дослідження були виконані за згодою пацієнтів (від усіх хворих було отримано письмову згоду щодо проведення відповідних діагностично-лікувальних заходів), а методика їх проведення відповідає Гельсінській декларації з прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству України.

Усі обстежені пацієнти підлягали дослідженню за загальноклінічними, антропометричними, інструментальними та лабораторними методами. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, обвід талії, а також розраховували індекс маси тіла (ІМТ) [6].

Усім хворим виконано ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові на початку стаціонарного етапу лікування (1-й день), а також на 10-й день стаціонарного лікування (СЛ) проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження для визначення функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину (ЗБ) та його фракцій, лужної фосфатази (ЛФ), гама-глутамілтрансферази (ГГТ)), нирок (рівень креатиніну, сечовини), показників ліпідного та вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), розраховано індекс інсулінорезистентності (IR-НОМА)). Також обстеженим хворим проведено визначення рівня цистатину С (Цис С) за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест системи фірми «BioVendor» (Чеська Республіка).

Рівень калістатину в сироватці крові досліджували за допомогою імуноферментного аналізу, використовуючи тест-системи фірми «БиоХим-Мак», RayBio® Human Serpin A4 ELISA Kit.

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Діагноз НАЖХП встановлювали згідно з критеріями уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO щодо діагностики та лікування НАЖХП [7]. Ступінь ураження печінки розраховано з використанням сурогатних маркерів фіброзу за допомогою онлайн-калькуляторів NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), а також фібротесту та результатів еластометрії печінки.

Діагноз ЦД 2-го типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [8]. Ступінь тяжкості ЦД 2-го типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Для дослідження функціонального стану нирок у обстежених пацієнтів розраховано швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) із використанням показника креатиніну за допомогою формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) та формули Cockcroft–Gault (CG) [9], а також формули, в якій застосовували рівень цистатину С (ШКФ<sub>цис</sub> = 94,652 x Цис С<sup>-1,2478</sup>) [10].

Хворих на НАЖХП поділено на дві групи залежно від наявності чи відсутності ЦД 2-го типу, а саме:

– в 1 групу увійшли 34 хворих на НАЖХП та інсулінорезистентність (ІР) (серед них чоловіків було 19 (55,9 %), жінок 15 (44,1 %); середній вік становив (51,7±4,8) років)

– 2 групу склали 38 хворих з НАЖХП та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу (серед них чоловіків було 22 (57,9 %), жінок 16 (42,1 %); середній вік становив (50,2±5,3) років).

Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати й обговорення.** Антропометричне дослідження дало змогу встановити ожиріння різного ступеня вираження в обстежених хворих на НАЖХП. При цьому, показник ІМТ у хворих 2 групи на (4,5±0,7) кг/м<sup>2</sup> перевищував такий показник у хворих 1 групи (р<0,05). Результати наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Показники антропометричного обстеження досліджуваних

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі	
		1 група (n=34)	2 група (n=38)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,7±1,6	32,2±0,7*	36,7±1,4**,+
ІТС, ум од.	0,89±0,41	1,07±0,08	1,28±0,33*,+

Примітка: різниця між показниками у хворих та контрольної групи достовірна: \* – р<0,05; \*\* – р<0,05; різниця між показниками у хворих I та II групи достовірна: + – р<0,05.

Після проведення поділу хворих залежно від показника ІМТ встановлено, що переважна біль-

шість хворих 1 та 2 груп на момент госпіталізації в стаціонар мали ожиріння I–II ступенів (рис. 1).

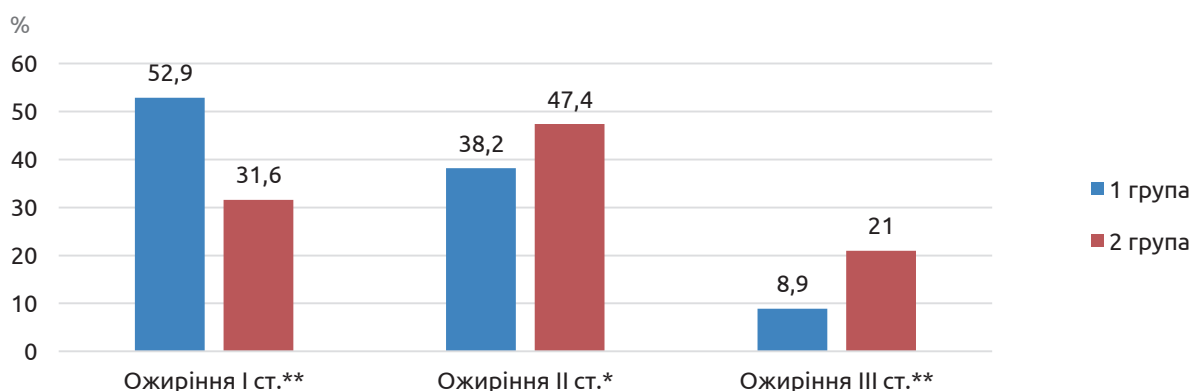


Рис. 1. Розподіл обстежених хворих залежно від показника ІМТ.

Примітка: різниця між показниками у обстежених хворих 1 та 2 груп статистично достовірна: \* – р<0,05; \*\* – р<0,01.

У хворих на НАЖХП та ЦД 2-го типу частіше діагностовано ожиріння III ст. (у 21,0 % обстежених), тоді як серед пацієнтів 1 групи ожиріння III ст. виявлено лише у 8,9 % хворих (р<0,01). Се-

ред хворих 2 групи частіше діагностовано ожиріння II ст. (у 47,4 % пацієнтів, р<0,05), тоді як серед хворих 1 групи частіше встановлено ожиріння I ст. (у 52,9 % випадків, р<0,01).

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

На початку стаціонарного етапу лікування у обстежених нами хворих з НАЖХП у поєднанні з ІР чи ЦД 2-го типу, інфікованих COVID-19, не встановлено порушення функціонального стану нирок. На 10-й день СЛ у даних хворих виявлено збільшення рівня креатиніну, сечовини у сироватці крові, а та-

кож протеїнурию, зниження ШКФ, на фоні інфекції COVID-19. У всіх обстежених пацієнтів обох груп на фоні інфікування COVID-19 також виявлено еритроцитурію та лейкоцитурію, що прогресивно збільшувалися до 10-го дня СЛ і вказували на ураження функціонального стану сечовидільної системи (табл. 2).

Таблиця 2. Показники ШКФ в обстежених хворих на НАЖХП з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені			
		1 група (n=34)		2 група (n=38)	
		1 день СЛ	10 день СЛ	1 день СЛ	10 день СЛ
ШКФ MDRD, мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> поверхні тіла	105,1±2,8	88,0±3,2	70,7±2,9+	85,6±2,7*	59,8±4,1 ^^,£
ШКФ CG, мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> поверхні тіла	110,1±3,2	97,7±2,4	86,6±2,5+	95,8±2,5	80,6±2,0 ^,£
ШКФ Цис С, мл/хв на 1,73 м <sup>2</sup> поверхні тіла	106,7±2,2	95,8±2,4	55,7±2,3++	90,8±2,0*	45,1±1.4^^,£

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; між показниками у хворих 1 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: + – p<0,05; між показниками у хворих 2 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 групи на 1 день СЛ різниця статистично достовірна: ¥ – p<0,05; між показниками у хворих 1 та 2 груп на 10-й день СЛ різниця статистично достовірна: £ – p<0,05.

На 10-й день СЛ при визначенні ШКФ виявлено зниження фільтраційної здатності нирок у хворих обох груп незалежно від методу її розрахунку. Отже, у хворих на НАЖХП у поєднанні з ожирінням та порушенням вуглеводного обміну гостра респіраторна інфекція COVID-19 сприяє формуванню ураження нирок.

У всіх обстежених нами пацієнтів на момент поступлення в лікарню діагностовано НАЖХП (неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня

активності). Більш виражені зміни рівнів АЛТ та АСТ на момент поступлення для стаціонарного лікування діагностовано у пацієнтів 2 групи. На 10 день СЛ у всіх COVID-19 інфікованих пацієнтів діагностовано зростання активності печінкових трансаміназ, рівня загального білірубіну та ГГТ. На нашу думку, це пов'язано із токсичним впливом призначеної терапії на скомпрометовану печінку пацієнтів з НАЖХП, а також не виключено гепатотоксичний вплив вірусу COVID-19 (табл. 3).

Таблиця 3. Показники функціонального стану печінки в обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		1 група (n=34)		2 група (n=38)	
		1-й день СЛ	10-й день СЛ	1-й день СЛ	10-й день СЛ
АЛТ, ОД/л	24,7±1,7	96,5±3,6 **	138,7±4,1 **,+	147,1±5,3 **,¥	202,6±5,1 ***,++,££
АСТ, ОД/л	22,3±1,4	64,3±3,1 *	117,1±3,9 **,++	111,9±3,7 **,¥£	179,9±6,3 **,+,£
ЗБ, ммоль/л	14,6±0,5	27,6±1,2 *	37,5±2,0 **,+	31,8±2,1 *	41,4±3,8 **,+
ЛФ, ммоль/л	72,6±3,4	132,7±2,1 **	172,2±4,8 **,+	152,7±4,4 **	189,3±4,1 **,+
ГГТ, ОД/л	36,4 ±3,1	67,7±3,5 *	108,8±2,9 **,+	93,6±4,5 **,¥	178,7±3,7 ***,++,££

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; між показниками у хворих 1 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; між показниками у хворих 2 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 групи на 1 день СЛ різниця статистично достовірна: ¥ – p<0,05; ¥£ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 групи на 10 день СЛ різниця статистично достовірна: £ – p<0,05; ££ – p<0,01.

Дослідження показників вуглеводного обміну підтверджує ЦД 2-го типу в пацієнтів 2 та ІР у обстежених 1 групи на час поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-19. Вплив гострої респіраторної інфекції, а також призначення глюкокортикоїдних препаратів для стабілізації

стану пацієнтів сприяло збільшенню рівня цукру крові в обох групах обстежених та прогресуванню гіперінсулінемії у пацієнтів 1 групи. У хворих 2 групи на 10 день СЛ виявлено тенденцію до зменшення активності інсуліну та С-пептиду у сироватці крові (табл. 4).

Таблиця 4. Показники вуглеводного обміну у сироватці крові обстежених хворих

Показник	Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
		1 група (n=34)		2 група (n=38)	
		1-й день СЛ	10-й день СЛ	1-й день СЛ	10-й день СЛ
Глюкоза в крові натще, ммоль/л	4,6±0,5	5,3±0,2	6,9±0,3 *,+	9,4±0,5 **,¥	12,7±0,6 **,+,££
HbA1c, %	4,2±0,3	5,1±0,4 *	5,5±0,4 *	9,1±0,6 **,¥	9,8±0,8 **,£
Інсулін, Од/л	9,2±0,6	23,2±1,2 **,¥	26,8±1,9 ***,££	16,8±1,4 **,+	11,2±0,7
С-пептид, нг/мл	4,1±0,3	12,1±1,4 **	14,8±1,6 ***,££	10,9±1,7 **,+	6,3±0,4 *
НОМА-IR	1,7±0,4	5,6±0,6 **	7,9±0,8 ***,+, £	6,8±0,3 ***,¥	6,1±0,4 **

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001; між показниками у хворих 1 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: + – p<0,05; ++ – p<0,01; між показниками у хворих 2 групи на 1 та 10-й дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 групи на 1-й день СЛ різниця статистично достовірна: ¥ – p<0,05; ¥¥ – p<0,01; між показниками у хворих 1 та 2 групи на 10 день СЛ різниця статистично достовірна: £ – p<0,05; ££ – p<0,01.

Проведено визначення рівня калістатину в сироватці крові у обстежених нами пацієнтів (табл. 5).

Рівень калістатину сироватці крові у контрольній групі був в межах 26,78±0,22 нг/мл, що відповідало нормі. У хворих обох груп на НАЖХП та ожиріння на момент поступлення в стаціонар з приводу інфікування COVID-9 рівень калістатину у

сироватці крові був початково знижений (в 2,0 та у 2,2 рази відповідно (p<0,01) у пацієнтів 1 та 2 груп). Гостре респіраторне захворювання, викликане COVID-19 сприяло зниженню рівня калістатину на 10-й день захворювання на 2,97±0,03 нг/мл у хворих 1 групи (p<0,05) та на 3,99±0,02 нг/мл у хворих 2 групи (p<0,01).

Таблиця 5. Рівень калістатину в сироватці крові обстежених хворих, нг/мл

Контрольна група (n=20)	Обстежені хворі			
	1 група (n=34)		2 група (n=38)	
	1-й день СЛ	10-й день СЛ	1-й день СЛ	10-й день СЛ
26,78±0,22	13,12±0,08 *	10,15±0,11 +	12,07±0,08 *	8,08±0,06 ^, £

Примітка: між показниками контрольної групи та обстеженими хворими 1 та 2 груп різниця статистично достовірна: \* – p<0,01; між показниками у хворих 1 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: + – p<0,05; між показниками у хворих 2 групи на 1 та 10 дні СЛ різниця статистично достовірна: ^ – p<0,05; між показниками у хворих 1 та 2 груп на 10 день СЛ різниця статистично достовірна: £ – p<0,01.

Незважаючи на той факт, що калістатин переважно секретується в печінці, кількість досліджень, пов'язаних із визначенням вмісту протизапального біомаркера у пацієнтів з захворюваннями гепатобіліарної системи, недостатній. Nallaganula K. S. та співавт. вважають, що інгібітор калікреїну, що експресується в печінці, потрапляє в системний кровотік, а його концентрації варіюють при різних хронічних патологіях печінки, таких як фіброз, цироз та гепатоцелюлярна карцинома. Cheng Z. та співавтори визначили, що калістатин може використовуватись як діагностичний показник печінкового статусу, а зменшення вмісту біомаркера в сироватці крові потенційно відображають ступінь цирозу печінки [4].

Зниження рівня калістатину сироватки крові дає нам можливість припустити його визначення в якості інформативного біомаркера, що вказує на зниження функціональної спроможності печінки у хворих на НАЖХП. Це особливо важливо у пацієнтів з COVID-19 інфекцією, коли відбувається системний запальний процес в організмі, з од-

ної з сторони пов'язаний безпосередньо з інфекцією COVID-19, а з другої – з хронічними системними порушеннями при НАЖХП, ожирінні, ЦД 2-го типу та ураженні нирок.

**Висновки.** 1. Інфекція COVID-19 у хворих на НАЖХП та ожиріння призводить до формування уражень нирок, що більш виражене у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

2. У хворих на НАЖХП та ожиріння встановлено зниження рівня калістатину у сироватці крові, з максимальним відхиленням від норми у пацієнтів з ЦД 2-го типу (зниження до (12,07±0,08) нг/мл при нормі (26,78±0,22) нг/мл, p<0,01).

3. Із прогресуванням порушень функціонального стану печінки та нирок у хворих на НАЖХП на фоні інфікування COVID-19 зростають зміни рівня калістатину у сироватці крові, а саме, його зниження до (10,15±0,11) нг/мл та до (8,08±0,06) нг/мл відповідно (p<0,05).

**Перспективи подальших досліджень.** Вивчення змін різних біологічно активних речовин, в тому числі калістатину, та його ролі у формуван-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення  
ні уражень різних органів і систем у хворих на обміну, для розробки ефективних методів їх профілактики та лікування.  
НАЖХП, ожиріння та порушення вуглеводного

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Opposing Effects of Oxygen Regulation on Kallistatin Expression: Kallistatin as a Novel Mediator of Oxygen-Induced HIF1eNOSNO Pathway / J. Chao, Y. Guo, P. Li, L. Chao // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – Article ID 5262958. – P. 1–8. DOI: 10.1155/2017/5262958.
2. Chao J. Protective role of kallistatin in vascular and organ injury / J. Chao, G. Bledsoe, L. Chao // *Hypertension*. – 2016. – Vol. 68 (3). – P. 533–541. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07861.
3. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress / W. H. Yiu, D. W. Wong, H. J. Wu [et al.] // *Kidney International*. – 2016. – Vol. 89 (2). – P. 386–398. DOI: 10.1038/ki.2015.33.
4. Бабак О. Я. Потенційна роль калістатину як нового біомаркера неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби / О. Я. Бабак, Н. М. Железнякова, А. О. Рождественська // Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2019. – № 2. – С. 18–23. DOI 10.15407/internalmed2019.02.018
5. Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis

- and inflammation / X. Huang, X. Wang, X. Xie [et al.] // *Am. J. Transl. Res.* – 2017. – Vol. 9 (3). – P. 999–1011.
6. WHO: Global Database on Body Mass Index. Available from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease / European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) // *Journal of Hepatology*. – 2016. – Vol. 64. – P. 1388–1402.
8. Антиапоптотическое действие мелатонина при неалкогольном стеатогепатите, развивающемся при сахарном диабете 2-го типа / С. С. Попов, А. Н. Пашков, И. Э. Есауленко [и др.] // *Клиническая эндокринология*. – 2018. – № 63 (3). – С. 162–168.
9. Класифікація хвороб сечової системи / М. Колесник, І. Дудар, Н. Степанова [та ін.] // *Український журнал нефрології та діалізу*. – 2018. – № 1 (57). – С. 3–23.
10. Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem / K. Karstila, A. P. Harmoinen, T. J. Lehtimäki [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. – No. 4 (108). – P. 284–290.

#### REFERENCES

1. Chao, J., Guo, Y., Li, P., & Chao, L. (2017) Opposing Effects of Oxygen Regulation on Kallistatin Expression: Kallistatin as a Novel Mediator of Oxygen-Induced HIF1eNOSNO Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. Article ID 5262958, 1-8.
2. Chao, J., Chao, J., Bledsoe, G., & Chao, L. (2016). Protective role of kallistatin in vascular and organ injury. *Hypertension*, 68 (3), 533-541.
3. Yiu, W.H., Wong, D.W., & Wu, H.J. (2016). Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress. *Kidney International*, 89 (2), 386-398.
4. Babak, O.Ya., Zhelezniakova, N.M., & Rozhdestvenska, A.O. (2019). Potencijna rolj kalistatinu jak novogho biomarchera neinvazivnoji dyagnostichki nealkogholnoji zhirovoji chvorobi pechinki na tli gipertonichnoji chvorobi. [The potential role of kallistatin as a new biomarker in non-invasive diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease with hypertension]. *Skhidnoievropeyskyi zhurnal vnutrishnoyi medytsyny – Eastern European Journal of Internal and Family Medicine*, 2, 18-23 [in Ukrainian].
5. Huang, X., Wang, X., & Xie, X. (2017). Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation. *Am. J. Transl. Res.*, 9 (3), 999-1011.

6. WHO: Global Database on Body Mass Index. Retrieved from: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html).
7. (2016). European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 64, 1388-1402.
8. Popov, S.S., Paskov, A.N., & Yesaulenko, I.E. (2018). Antiapopticheskoje deistviye melatonina pri nealkogolnom steatogepatite, razvivayuschemsia pri sakharnom diabete 2-go tipa [Anti-apoptotic effect of melatonin in non-alcoholic steatohepatitis progressing in type 2 diabetes mellitus]. *Klynycheskaja endocrinologhija – Clinical Endocrinology*, 63 (3), 162-168 [in Russian].
9. Kolesnik, M., Dudar, I., & Stepanova, N. (2018). Klyasyfikaciya khvorob sechovoyi systemy [Classification of diseases of the urinary system]. *Uryjinskyi zhurnal nefrolohii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 1 (57), 3-23 [in Ukrainian].
10. Karstila, K., Harmoinen, A.P., & Lehtimäki, T.J. (2008). Measurement of the kidney function in patients with rheumatoid arthritis: plasma cystatin C versus 51Cr-EDTA clearancem. *Nephron. Clin. Pract.*, 4 (108), 284-290.

## **CHANGES IN SERUM KALLISTATIN LEVELS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE, OBESITY AND KIDNEY DAMAGE INFECTED WITH COVID-19**

©Ye. S. Sirchak, K. V. Sabovchyk, V. V. Stryzhak, V. Yu. Koval

*Uzhhorod National University*

**SUMMARY.** Kallistatin is a member of the serine protease inhibitor (serpin) family, which has anti-inflammatory and antioxidant properties, and may have therapeutic potential to prevent a number of diseases, including cardiometabolic disorders, vascular damage, arthritis, cancer, renal fibrosis and liver fibrosis.

**The aim** – to investigate changes in serum kallistatin levels in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with obesity and renal damage infected with COVID-19.

**Material and Methods.** 72 patients with NAFLD and obesity were examined. The patients were divided into two groups: the 1st group included 34 patients with NAFLD and insulin resistance (IR); the 2nd group consisted of 38 patients with NAFLD and diabetes mellitus (DM) of the 2nd type. All examined patients underwent general clinical examination, as well as determination of serum kallistatin level.

**Results.** At the time of hospital admission for COVID-19 infection in both NAFLD and obese patients the serum kallistatin level was initially decreased (by 2.0 and 2.2 times respectively in group 1 and group 2 patients compared to the control group –  $26.78 \pm 0.22$  ng/ml ( $p < 0.01$ )). The acute respiratory disease caused by COVID-19 promoted the decrease of kallistatin level by  $2.97 \pm 0.03$  ng/ml in group 1 patients ( $p < 0.05$ ) and by  $3.99 \pm 0.02$  ng/ml in group 2 patients ( $p < 0.01$ ) on the 10th day of illness.

**Conclusions.** COVID-19 infection in NAFLD and obese patients leads to the formation of kidney damage, which is more pronounced in type 2 DM patients. The reduction of serum kallistatin levels was found in NAFLD and obese patients, with maximum deviation from normal values in type 2 DM patients (decrease up to  $12.07 \pm 0.08$  ng/ml versus the norm  $26.78 \pm 0.22$  ng/ml -  $p < 0.01$ ). With progressing of liver and kidneys functional disorders in NAFLD patients against the background of COVID-19 infection, changes of serum kallistatin level increased, namely its decrease up to  $10.15 \pm 0.11$  ng/ml and  $8.08 \pm 0.06$  ng/ml respectively ( $p < 0.05$ ).

**KEY WORDS:** nonalcoholic fatty liver disease; obesity; insulin resistance; type 2 diabetes; COVID-19; kallistatin.

Отримано 11.03.2022

Електронна адреса для листування: sirchakliza777@gmail.com