**Проф. О.Я. Бабак, проф. Н.М. Железнякова,
ас. А.О. Рождественська**

Харківський національний медичний університет
Кафедра внутрішньої медицини №1

Потенційна роль калістатину як нового біомаркера неінвазивної діагностики неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) розглядається як одне з найбільш актуальних захворювань печінки у ХХІ столітті. Прояви НАЖХП можуть бути представлені різноманітними гістологічними варіаціями — простим стеатозом, неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) з фібротичними змінами паренхіми печінки або без них, а також цирозом печінки [1].

Висновки щодо поширеності НАЖХП неоднозначні — статистичних епідеміологічних даних для визначення рівня захворюваності недостатньо, а інформація у різних літературних джерелах суттєво відрізняється. Згідно до результатів сучасних досліджень, НАЖХП охоплює близько 10-24% населення світу, однак, останнім часом, більшість авторів схиляються до тези, що патологія вражає до 30% популяції в розвинених країнах [27]. Існують дані, що захворюваність НАЖХП у західних країнах становить 20-30%, а у країнах Азії патологія охоплює близько 5—18% населення [6]. G. Vernoni з співавторами вважають, що НАЖХП поширюється на 46% дорослого населення, а у деяких країнах Європи розповсюдженість патології становить майже 52% [3, 24].

Неалкогольний стеатогепатит — це активна форма НАЖХП, що характеризується гістологічним за-

паленням гепатоцитів, високими темпами прогресування фіброзу та потенційно може прогресувати у цироз печінки або гепатоцелюлярну карциному. Поширеність стеатогепатиту становить близько 1,5-6,5% загальної популяції — стан розвивається приблизно у 20—30% пацієнтів з НАЖХП [29].

Згідно до сучасних уявлень, незаперечним є факт, що неалкогольна жирова хвороба печінки становить собою глобальну клінічну та соціально-економічну проблему [7]. НАЖХП створює суттєве навантаження на ресурси сфери охорони здоров'я, оскільки вірогідність 15-річної летальності у таких пацієнтів збільшується на 34—69% у порівнянні з населенням в цілому. Окрім того, за прогнозами експертів, протягом найближчих 20 років неалкогольна жирова хвороба печінки стане першою причиною захворюваності та смертності серед усіх захворювань печінки, а також буде основним показанням до трансплантації печінки [6].

Патогенетичні механізми розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки знаходяться на етапі вивчення. Доведено, що серед факторів ризику найбільш суттєве значення має диспропорційний розвиток вісцеральної жирової тканини та аномальна секреція гуморальних факторів, які регулюють на-

копичення жирових структур у паренхімі печінки. Порушення ліпогенезу або недостатність ліпідного окислення у печінці можуть мати генетичну детермінованість. Достовірно визначено, що провідну роль в патогенезі НАЖХП грають численні механізми, пов'язані з оксидативним стресом, ендотеліальною дисфункцією, хронічними запальними процесами, зміною секреції адипоцитокінів, які асоційовані з надлишковою масою тіла та інсуліно-резистентністю [2].

Сучасні теорії розглядають НАЖХП як печінковий компонент метаболічного синдрому (МС), оскільки практично у 90% пацієнтів виявляється один або більше компонентів метаболічного синдрому, а близько 30% пацієнтів з НАЖХП повністю відповідають критеріям МС [2]. Останні роботи свідчать про те, що НАЖХП являє собою мультисистемну патологію через її тісні зв'язки з іншими метаболічними порушеннями та дисфункцією інших органів та систем організму [1]. Виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки часто асоціюється з супутніми метаболічними захворюваннями — ожирінням у 41—61% випадках у різних країнах світу, цукровим діабетом 2 типу у 18—28%, артеріальною гіпертензією у 33—46% [29].

Однією з найбільш частих причин смерті у пацієнтів з НАЖХП вважається супутня серцево-судинна патологія [29]. Масштабні популяційні дослідження підтверджують цю гіпотезу — проводився аналіз клінічних випадків 980 пацієнтів з НАЖХП, відібраних з когорти учасників третього національного обстеження стану здоров'я та харчування NHANESIII, яке проводилось в США у період з 1988 по 1994 рік. Спостереження за пацієнтами протягом 8,7 років підтвердили більш високий рівень загальної та серцево-судинної смертності у пацієнтів з НАЖХП вікової групи 45—54 роки у порівнянні з групою контролю чисельністю у 6594 здорових осіб [13]. Таким чином було визначено, що серцево-судинні захворювання стають провідною причиною смерті пацієнтів з НАЖХП [2]. Інші масштабні дослідження свідчать, що у 31% померлих від серцево-судинних захворювань було виявлено неалкогольну жирову хворобу печінки, яка в 40% була представлена неалкогольним стеатогепатитом [27].

Експерти зазначають, що пацієнти з НАЖХП обов'язково підлягають стратифікації ризику серцево-судинних захворювань, оскільки захворювання є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань. З іншого боку, усім пацієнтам з високим ризиком захворювань серцево-судинної системи необхідно проводити додаткове поглиблене дослідження для своєчасного виявлення ознак НАЖХП [1, 2]. Тісні взаємозв'язки цих патологій обумовлені спільними метаболічними факторами ризику, такими як ожиріння, інсулінорезистентність, порушення вуглеводного обміну, системне запалення, атерогенна дисліпідемія та артеріальна гіпертензія [12].

Значну увагу приділяють питанням коморбідності НАЖХП з основними неінфекційними захворюваннями, які мають спільні ланки патогенезу та можуть

суттєво впливати на тяжкість перебігу неалкогольного стеатозу чи стеатогепатиту.

Однією з поширених патологій зі спільними патогенетичними ланками з НАЖХП вважається гіпертонічна хвороба (ГХ). Підвищений артеріальний тиск супроводжує НАЖХП у 25—30% випадках, збільшує ризик кардіоваскулярних хвороб, ініціює або прискорює розвиток неалкогольного стеатогепатиту, погіршує прогноз захворювання [23].

Важливим прогностичним фактором для оцінки тяжкості та наслідків захворювання вважається наявність фіброзу печінки. Стадії фіброзу, незалежно від ступеня стеатозу або наявності запалення, безпосередньо пов'язані з рівнем смертності від захворювання. Результати досліджень свідчать про те, що навіть ранні фібротичні зміни (F1 за шкалою METAVIR) підвищують ризик незворотніх змін паренхіми печінки та швидкого прогресування захворювання [31].

Таким чином, вирішальною проблемою для пацієнтів з НАЖХП стає диференціація між неалкогольним стеатогепатитом та простим стеатозом, а також раннє виявлення прогресуючого фіброзу печінки [29]. Своєчасні ефективні діагностичні заходи здатні сприяти ранньому виявленню патології, запобігати прогресуванню НАЖХП та розвитку ускладнень [1].

«Золотим стандартом» діагностики НАЖХП в усьому світі залишається біопсія печінки — метод дослідження дозволяє верифікувати діагноз, достовірно оцінити наявність стеатогепатиту та встановити стадію фіброзу. Однак ця інвазивна процедура пов'язана з дискомфортом для пацієнта, частотою ускладнень до 0,1% та ризиком смертності до 0,01%. Також методика визнана агресивною та матеріально затратною [31]. З огляду на всі недоліки біопсії печінки, цей метод не може бути рекомендований в якості скринінгового дослідження широких груп пацієнтів з наявністю факторів ризику тяжкого перебігу НАЖХП.

З огляду на численність пацієнтів з груп ризику, існує потреба в пошуках ефективних та економічно обґрунтованих засобів для стратифікації ризику тяжкого перебігу НАЖХП та ускладнень захворювання. Останніми десятиліттями активно розвиваються напрямки досліджень, пов'язаних з пошуками нових неінвазивних методів виявлення неалкогольної жирової хвороби печінки та прогнозування її перебігу [29].

Вивчення сироваткових та плазматичних біомаркерів вважається доцільним для визначення альтернативних методів діагностики НАЖХП, визначає можливість для створення моделей діагностики, класифікації стеатозу та фіброзу, а також прогнозування перебігу НАЖХП. Практичні переваги дослідження вмісту біомаркерів полягають у можливості широкого застосування (>95%), простоті методики лабораторного дослідження, доступності, а також відсутності дискомфорту для пацієнтів. Однак жоден з додаткових неінвазивних біохімічних методів діагностики НАЖХП не визнано специфічним для печінки — на рівень біомаркерів можуть впливати

супутні захворювання, тому результати потребують критичної інтерпретації. Також необхідною умовою є адаптація неінвазивних тестів для відповідних умов надання медичної допомоги та клінічних потреб на етапах підтвердження діагнозу, скринінгу пацієнтів з груп ризику або динамічного спостереження за перебігом захворювання [29].

Калістатин — це нещодавно визначений член сімейства інгібіторів серинових протеаз (SERPIN), кислий глікопротеїн з молекулярною масою 58—60 кДа, який виконує різноманітні функції, в тому числі, регулює діяльність серцево-судинної системи. У організмі людини він кодується геном SERPINA4. Вперше калістатин був досліджений як тканинний інгібітор калікреїну, однак пізніше було виявлено, що у білка є активний сайт та гепарин-зв'язуючий домен, через які він реалізує калікреїн-незалежні ефекти — протидіє сигнальним шляхам, опосередкованим судинним ендотеліальним фактором росту, фактором некрозу пухлини-альфа (ФНП-α) та проявляє інші захисні властивості [9, 18, 20].

Калістатин синтезується та експресується переважно у печінці та розподіляється між тканинами серця, нирок, судин та іншими структурами, які пов'язані з функцією серцево-судинної 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 [34, 35, 33].

Gao L., Li, P. Та співавтори довели, що калістатин виявляє плейотропну активність у зниженні артеріального тиску, пригніченні запалення, апоптозу та ангиогенезу, а також попереджує розвиток окисного стресу та фіброзу [17].

Розвиток артеріальної гіпертензії також певною мірою пов'язаний зі зниженням активності калікреїн-кінінової системи, в тому числі, калістатину. Доведено, що інгібітор калікреїну відіграє важливу роль в патогенезі артеріальної гіпертензії як у взаємодії з тканинним калікреїном, так і окремо від гормональної калікреїн-кінінової системи — велика концентрація білка в структурах ендотелію свідчить про його участь у реалізації судинної функції. Також ендогенний білок може брати опосередковану участь у регуляції артеріального тиску шляхом впливу на процеси розвитку гіперліпідемії [33]. Вважається, що калістатин захищає органи від ушкодження під впливом артеріальної гіпертензії за рахунок вазодилатації та попередження ускладнень гіпертонічної хвороби. Також існують дані про потенційну захисну дію калістатину в попередженні розвитку атеросклерозу [34]. Доведено, що калістатин має властивість попереджувати утворення атеросклеротичних бляшок та розвиток атеросклеротичних змін [25]. Аналіз рівня калістатину в плазмі 453 пацієнтів на різних стадіях ішемічної хвороби серця (ІХС) виявив негативний зв'язок рівня біомаркера з тяжкістю ІХС та оксидативним стресом [34].

Експериментальні роботи допускають потенційну можливість використання калістатину в якості

ефективного терапевтичного засобу для попередження процесів старіння судин та ендотеліальної дисфункції, а також регулювання артеріального тиску у людей [32]. Lin W., Chen C. та співавтори довели, що у пацієнтів з септичними запальними процесами рівні калістатину були достовірно знижені [26].

Вагоме зниження калістатину в сироватці крові спостерігалось у пацієнтів з патологією печінки, септичним шоком, запальними захворюваннями кишечника. 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 [8, 18, 33, 16].

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 попередженні старіння та розвитку онкологічних захворювань [22, 10]. Здатність калістатину пригнічувати процеси лімфангіогенезу дає можливість розвитку методів попередження лімфогенного метастазування злоякісних новоутворень [28].

Деякі дослідження стосувались визначення калістатину в сироватці крові хворих на ВІЛ-інфекцію, за результатами яких зроблено висновки щодо достовірного зниження вмісту біомаркера у пацієнтів з гострим захворюванням або порушенням імунної відповіді [14].

Незважаючи на той факт, що калістатин переважно секритується в печінці, кількість досліджень, пов'язаних з визначенням вмісту протизапального біомаркера у пацієнтів з захворюваннями гепатобіліарної системи недостатній. Значне зниження рівня калістатину ($7,2 \pm 2,5$ мкг/мл, $P < 0,001$) також було виявлено у пацієнтів з цирозом печінки [11]. Nallagangula K. S. та співавт. вважають, що інгібітор калікреїну, що експресується в печінці, потрапляє в системний кровоток, а його концентрації варіюють при різних хронічних патологіях печінки, таких як фіброз, цироз та гепатоцелюлярна карцинома [30]. 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 [10].

Автори зазначають, що в умовах сьогодення використання неінвазивних біохімічних методів може бути рекомендовано як інструмент скринінгу, що дозволить виділити пацієнтів для подальшої оцінки фіброзу печінки за допомогою біопсії та зменшити кількість травматичних діагностичних маніпуляцій [20]. Різноманітні дослідження підтверджують, що калістатин може бути ефективним біомаркером для раннього виявлення фіброзу печінки, а в комбінації з біохімічними показниками її функціональної активності визначення рівня калістатину має більшу чутливість та специфічність для діагностики хронічних захворювань печінки та може використовуватись як

засіб клінічної диференційної діагностики ранніх стадій фіброзу печінки [20].

Дослідження останніх років також підтверджують висновки про зниження концентрації калістатину у пацієнтів з різними захворюваннями печінки — Abas M. та співавт. дійшли до висновку, що сироватковий калістатин може бути використаний в якості надійного біомаркера для діагностики, оцінки ступеню тяжкості цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [5].

У пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою спостерігався достовірно нижчий рівень калістатину у порівнянні з показниками здорових добровольців, однак у хворих з цирозом печінки цей показник виявлявся ще нижчим. Це дає підставу зробити висновки щодо зворотнього зв'язку між процесами окисного стресу та рівнем калістатину [11].

Результати інших досліджень свідчать про статистично значиме зниження рівнів калістатину у пацієнтів з алкогольним цирозом печінки у порівнянні з групою контролю. Prystupa A. та ін. прийшли до висновку, що ступінь зменшення рівня калістатину в сироватці крові відображає тяжкість цирозу печінки при алкогольній жировій хворобі печінки [32].

За даними деяких авторів існує негативний зв'язок між циркулюючими рівнями калістатину та аланін-амінотрансферази (АЛТ), маркером ушкодження печінки, що може свідчити про важливу роль калістатину як нового біомаркера ожиріння та запалення в адипоцитах, пов'язаних з НАЖХП. Також було доведено зниження рівня експресії гена SERPINA4, який

кодує калістатин, в печінці пацієнтів з ожирінням та НАЖХП [16]. Однак автори стверджують, що ізольоване визначення сироваткового рівня калістатину у пацієнтів з захворюваннями печінки має відносно низьку чутливість (64%) та специфічність (77%) [32].

На основі аналізу численних досліджень можна зробити висновок, що порушення синтетичної функції печінки внаслідок захворювань її паренхіми призводить до зниження рівня протизапальних біомаркерів, до яких можна віднести калістатин. Однак через недостатню чутливість та специфічність методу ізольованого визначення концентрації калістатину у сироватці крові пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки не може бути рекомендований в якості основного методу дослідження.

Кількість досліджень, пов'язаних з вивченням плазматичного рівня калістатину у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки залишається недостатньою, також не висвітлено клінічне та прогностичне значення калістатину у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП з гіпертонічною хворобою.

Таким чином, питання неінвазивної діагностики коморбідного перебігу НАЖХП у поєднанні з ГХ є надзвичайно актуальним і вимагає вивчення ролі калістатину як нового біомаркера у зв'язку з іншими факторами окислативного стресу та хронічних запальних процесів для подальшого наукового обґрунтування та впровадження у клінічну практику альтернативних способів визначення стадії захворювання, оцінки фібротичних змін та прогнозування перебігу НАЖХП на тлі ГХ.

Список використаної літератури

1. Бабак О.Я., Лапшина К.А., Черняк А.М. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів // Сучасна гастроентерологія. — 2018. — №2 (100). — С. 32—36.
2. Бабак О. Я. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск: современный взгляд на проблему. Оптимизация терапии // Новости медицины и фармации. — 2012. — № 8 (410). — С. 12—14.
3. Земляніцина О.В., Дунаєва І.П., Савенков В.І. та ін. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, етіологія і патогенез, напрямки діагностики та терапії (огляд літератури та власні дані) // Міжнародний ендокринологічний журнал. — 2018. — Т. 14. №7. — С. 684—693.
4. Фадеєнко Г. Д., Кушнір І. Э., Можина Т. Л. и др. Роль сывороточных биомаркеров в диагностике неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерологія. — 2019. — №3 (107). — С. 58—65.
5. Al-Shimaa M.A., Moustafa S.A., Noha M.S., et al. Evaluation of clinical significance of kallistatin and macrophage inflammatory protein-1b for the diagnosis of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Egyptian patients // Research Journal of Pharmacy and Technology. — 2019. — Vol. 12(1). — P. 43-49.
6. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review // World Journal of Hepatology. — 2017. — Vol. 9(16). — P. 715.
7. Borges-Canha M., Neves J.S., Libânio D. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiac function and structure — a meta-analysis [Internet] / Endocrine. — 2019. — Available from: <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02070-0>. — 29.09.19 p.
8. Chao J., Bledsoe G., Chao L. Protective Role of Kallistatin in Vascular and Organ Injury // Hypertension. — 2016. — Vol. 68(3). — P. 533—541.
9. Chao J., Guo Y., Li P., Chao L. Opposing Effects of Oxygen Regulation on Kallistatin Expression: Kallistatin as a Novel Mediator of Oxygen-Induced HIF-1-eNOS-NO Pathway // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2017. — P. 1—8.
10. Chao J., Guo Y., Li P., Chao L. Role of Kallistatin Treatment in Aging and Cancer by Modulating miR-34a and miR-21 Expression // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2017. — P. 1—7.
11. Cheng Z., Lv Y., Pang S. et al. Kallistatin, a new and reliable biomarker for the diagnosis of liver cirrhosis // Acta Pharmaceutica Sinica B. — 2015. — Vol. 5(3). — P. 194-200.
12. Choudhary N.S., Duseja A. Screening of Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Whom and How? // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. — (Forthcoming 2019).
13. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Mortality Risk in a Population-Based Cohort Study // The American Journal of Gastroenterology. — 2008. — Vol. 103(9). — P. 2263—2271.
14. Eckard A.R., Cho S., O'Riordan M.A. et al. Kallistatin levels in HIV-infected patients and effects of statin therapy //

- Biomarkers: biochemical indicators of exposure, response, and susceptibility to chemicals. — 2017. — Vol. 22(1). — P. 55–62.
15. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* — 2016. — Vol. 64(6). — P. 1388-402.
 16. Frühbeck G., Gómez-Ambrosi J., Rodríguez A. et al. Novel protective role of kallistatin in obesity by limiting adipose tissue low grade inflammation and oxidative stress // *Metabolism.* — 2018. — Vol. 87. — P. 123-135.
 17. Gao L., Li P., Zhang J. et al. Novel Role of Kallistatin in Vascular Repair by Promoting Mobility, Viability, and Function of Endothelial Progenitor Cells // *Journal of the American Heart Association.* — 2014. — Vol. 3(5).
 18. Gateva A., Assyov Y., Velikova T. et al. Increased kallistatin levels in patients with obesity and prediabetes compared to normal glucose tolerance // *Endocrine Research.* — 2017. — Vol. 42(2). P. 163-168.
 19. Guo Y., Chao L., Chao J. Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7gmediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway // *J Cell Mol Med.* — 2018. — P. 1–12.
 20. Halla M.R., Fawzy A.A., Nabila A.E.M. et al. Evaluation of kallistatin as a biomarker in chronic hepatitis c patients, *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* — 2017. — Vol. 6(9). — P. 150-174.
 21. Hartleb M., Barański K., Zejda J. et al. Nonalcoholic fatty liver (NAFL) and advanced fibrosis in the elderly: results from a community based Polish survey // *Liver Int.* — 2017. — Vol. 37(11). — P. 1706-1714.
 22. Huang X., Wang X., Xie X., et al. Kallistatin protects against bleomycin-induced idiopathic pulmonary fibrosis by inhibiting angiogenesis and inflammation // *Am J Transl Res.* — 2017. — Vol. 9(3). — P. 999-1011.
 23. Karbasi-Afshar R., Saburi A., HosseinKhedmat H. Cardiovascular Disorders in the Context of NonAlcoholic Fatty Liver Disease: A Literature Review // *The Journal of Tehran University Heart Center.* — 2014. — Vol. 9(1). — P. 1-8.
 24. Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M. Assessment of the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among obese polish people and the estimation of the knowledge of nutritional recommendations // *NowinyLekarskie* // 2012. — Vol. 81. — P. 611-619.
 25. Li B., Sheng Z., Liu C. et al. Kallistatin Inhibits Atherosclerotic Inflammation by Regulating Macrophage Polarization // *Human Gene Therapy.* — 2019. — Vol. 30(3). — P. 339–351.
 26. Lin W.C., Chen C.W., Chao L. et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock [Internet] / *PLOS ONE.* — 2017. — Vol. 12(5). — Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0178387>. — 29.09.19 p.
 27. Lucas C., Lucas G., Lucas N. et al. A systematic review of the present and future of non-alcoholic fatty liver disease // *Clinical and Experimental Hepatology.* — 2018. — Vol. 4(3). — P. 165-174.
 28. Ma C., Yin H., Zhong J. et al. Kallistatin exerts anti-lymphangiogenic effects by inhibiting lymphatic endothelial cell proliferation, migration and tube formation // *International Journal of Oncology.* — 2017. — Vol. 50(6). — P. 2000–2010.
 29. Maida M., Macaluso F.S., Salomone F. et al. Non-Invasive Assessment of Liver Injury in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Literature // *Current Molecular Medicine.* — 2016. — Vol. 16(8). — P. 721–737.
 30. Nallagangula K.S., Shashidhar K.N., Lakshmaiah V. et al. Cirrhosis of liver: Interference of serpins in quantification of SERPINA4 - A preliminary study // *Practical laboratory medicine.* — 2017. — Vol. 9. — P. 53-57.
 31. Ooi G.J., Mgaith S., Eslick G.D. et al. Systematic review and meta-analysis: non-invasive detection of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis in the obese // *Obesity Reviews.* — 2017. — Vol. 19(2). P. 281–294.
 32. Prystupa A., Kiciński P., Luchowska-Kocot D. et al. Factors influencing serum chemerin and kallistatin concentrations in patients with alcohol-induced liver cirrhosis // *Annals of agricultural and environmental medicine.* — 2019. — Vol. 26(1). — P. 143-147.
 33. Przybyłowski P., Wasilewski G., Koc-Żórawska E. Kallistatin Concentration And Hypertension In Heart Transplant Recipients // *Transplant Proc.* — 2018. — Vol. 50 (7). — P. 2105-2109.
 34. Yao Y., Li B., Liu C. et al. Reduced plasma kallistatin is associated with the severity of coronary artery disease, and kallistatin treatment attenuates atherosclerotic plaque formation in mice // *J Am Heart Assoc.* — 2018. — Vol. 7(21).
 35. Yiu W.H., Wong D.W.L., Wu H.J., Li R.X., Yam I., Chan L.Y.Y., Leung J.C.K., Lan H.Y., Lai K.N., Tang S.C.W. Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress // *Kidney International.* — 2016. — Vol. 89(2). — P. 386–398.

Потенциальная роль каллистатина как нового биомаркера неинвазивной диагностики неалкогольной жировой болезни печени на фоне гипертонической болезни

Проф. О.Я. Бабак, проф. Н.М. Железнякова, А.А. Рождественская

Харьковский национальный медицинский университет

Известно, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана одним из самых распространенных заболеваний в XXI веке. Вариантом коморбидного течения заболевания является развитие НАЖХП на фоне гипертонической болезни (ГБ), которая увеличивает риски прогрессирования неалкогольного стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Недостатки биопсии печени определяют актуальность поиска новых неинвазивных методов подтверждения диагноза, определения формы НАЖБП и прогнозирования степени тяжести патологии. Обзор посвящен изучению потенциальной возможности использования противовоспалительного биомаркера каллистатина для неинвазивной диагностики стадии неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с гипертонической болезнью, оценки фибротичных изменений печени и прогнозирования тяжести течения НАЖХП на фоне ГБ у таких групп пациентов.

Ключевые слова: каллистатин, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, гипертоническая болезнь, биомаркер, неинвазивная диагностика.

The potential role of kallistatin as a new biomarker in non-invasive diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease with hypertension

Prof. O.Ya. Babak, prof. N.M. Zhelezniakova, A.O. Rozhdestvenska

Kharkiv National Medical University

Abstract: It is known that non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as one of the most common diseases in the 21st century. A variant of the comorbidity is the combination of NAFLD with the hypertension (HT) increasing the risks of non-alcoholic steatosis progressing to non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The disadvantages of a liver biopsy determine the relevance of searching for new non-invasive methods, that could confirm the diagnosis, determine the form, grade and severity of NAFLD. The review is devoted to the study of potential use of anti-inflammatory biomarker kallistatin for non-invasive diagnostics to assess fibrotic changes in liver and predict disease severity in non-alcoholic fatty liver patients with hypertension.

Key Words: kallistatin, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, hypertension, biomarker, non-invasive diagnostics.

Контактна інформація: Бабак Олег Якович —
завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного
медичного університету, д.мед.н., професор,
м. Харків, пр. Л.Малої, 2а. +380505402625, e-mail: babak.gastro@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 04.09.2019 р.