

УДК 616.36-003.826

Н.В. Динник,**А.С. Свінцицький,****Г.А. Соловійова**Національний медичний університет
імені О.О.Богомольця, м.Київ**МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ
ШЛЯХОМ ПІДВИЩЕННЯ ФІЗИЧНОЇ
АКТИВНОСТІ ПАЦІЄНТІВ З
НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ
ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ**

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, модифікація способу життя, фізична активність, індекс вісцерального ожиріння, неінвазивний біомаркер цитокератин 18.

Резюме. У даній статті викладено результати дослідження впливу фізичної активності у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) на індекс вісцерального ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення та апоптозу клітин печінки фрагменту М30 цитокератину 18.

Мета дослідження. Встановити, чи впливає підвищення фізичної активності у пацієнтів з НАЖХП на вісцеральне ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення та апоптозу клітин печінки цитокератин 18, а також чи впливає використання крокомірів на дотримання пацієнтами рекомендацій щодо посилення фізичної активності.

Матеріал і методи. 58 пацієнтів розподілено на дві групи, зіставні за віком, статтю та індексом маси тіла. Пацієнтам першої групи дані рекомендації у щоденному подоланні 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само- та лікарського контролю, для пацієнтів ж другої групи були дані стандартні рекомендації стосовно зміни сидячого способу життя на більш фізично активний у подоланні приблизно 10 тисяч кроків на добу, проте в даній групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались.

Результати. Ми встановили статистично значиме зниження індексу вісцерального ожиріння та рівня фрагментів М30 цитокератину 18 через 12 тижнів спостереження у групі, де відбувався само- та лікарський контроль щоденної фізичної активності за допомогою застосування крокомірів. Проте індекс маси тіла та відсотковий вміст жиру в організмі, виміряний за допомогою біоелектричної імпедансометрії, суттєво не змінилися.

Висновки. Зміна сидячого способу життя на щоденну ходьбу у 10 тисяч кроків на добу зменшує не лише ступінь вісцерального ожиріння, але і зменшує рівень запалення та апоптозу клітин печінки у пацієнтів з НАЖХП навіть за відсутності зменшення маси тіла та індексу маси тіла. Визначення фрагментів М30 цитокератину 18 може бути корисним не лише у верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки у пацієнтів з НАЖХП, а і може бути використаним для оцінки ефективності терапії у динаміці. Застосування крокомірів може бути рекомендовано для пацієнтів з НАЖХП, оскільки підвищує дотримання пацієнтів рекомендацій із посилення фізичної активності.

Вступ

За останні 15 років клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набуло нечуваної актуальності і на сьогодні НАЖХП посідає превалююче місце серед найпоширеніших захворювань печінки, оскільки пов'язана з неухильним збільшенням споживання калорійної їжі, низькою фізичною активністю, стрімким збільшенням частки людей з надмірною масою тіла та ожирінням [3, 7]. НАЖХП являє собою поетапний спектр захворювань печінки, починаючи

від ізольованого стеатозу печінки до прогресуючого неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу печінки, цирозу печінки та нерідко прогресуванням у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). Загальна поширеність НАЖХП у дорослих у західних країнах відповідає 20-33% [2, 11], причому захворюваність пропорційно зростає в людей з ожирінням, цукровим діабетом та абдомінальним ожирінням [3, 7]. Пацієнти зі стеатозом печінки мають відносно доброякісний прогноз ризику розвитку цирозу печінки, тоді як у

пацієнтів з НАСГ ризик розвитку термінального ураження печінки зростає з геометричною прогресією та нерідко відбувається розвиток ГЦК без попереднього студіювання у цироз печінки. Особливо небезпечною НАЖХП робить патогенетична спорідненість із такими патологічними станами, як інсулінорезистентність, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, що становлять другу найпоширенішу причину летальності у пацієнтів з НАЖХП [7, 11]. Саме тому дана проблематика постійно стимулює науково-медичну спільноту для пошуку нових методів діагностики та лікування НАЖХП. У 2016 році вийшли Рекомендації з діагностики та лікування НАЖХП, розроблені спільно трьома Європейськими асоціаціями з вивчення захворювань печінки, діабету та ожиріння (European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity) [3], що вирішально підтвердило спільність даних станів у єдиному патогенезі. На сьогодні жодні ліки не довели суттєвої ефективності в лікуванні НАЖХП порівняно з модифікацією способу життя [4, 5, 6, 9, 12] і наразі лише втрата маси тіла понад 7-10%, дотримання дієтичних рекомендацій та збільшення фізичної активності є основними рекомендаціями у веденні пацієнтів з НАЖХП [1, 8, 10]. Проте лікарі у своїй практиці стикаються з тим, що левова частка пацієнтів не дотримується рекомендацій стосовно корекції способу життя і залишається з невтішними результатами та прогресуванням НАЖХП за розвитку суміжних патологічних станів. Тому у світовій медичній спільноті поки що відкрите питання подолання даної проблеми у підвищенні комплаєнсу пацієнтів з НАЖХП у дотриманні рекомендацій модифікації способу життя.

Мета дослідження

Встановити, чи впливає підвищення фізичної активності в пацієнтів з НАЖХП на вісцеральне ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення та апоптозу клітин печінки цитокератин 18, а також чи впливає використання крокомірів на дотримання пацієнтами рекомендацій щодо посилення фізичної активності.

Матеріал і методи

Усього досліджено 58 пацієнтів. Критерії включення у дослідження: пацієнти зі встановленим діагнозом НАЖХП (стеатоз/стеатогепатит) згідно з діючими вітчизняними та міжнародними протоколами, вік 18-65 років. Кожним пацієнтом була підписана поінформована згода на залучення його у дослідження.

Критерії виключення з дослідження: пацієнти з історією вживання алкоголю понад 210 г/тиждень для чоловіків, 140 г/тиждень для жінок; пацієнти, у яких встановлені такі патологічні стан: віруси гепатитів В,С, декомпенсований цироз печінки, медикаментозно асоційована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен), гепатоцелюлярна карцинома, автоімунний гепатит, хвороба Вільсона-Коновалова; пацієнти з цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії; вагітність; відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

У дослідженні застосовувались такі методи: загальноклінічні методи обстеження - збір анамнезу, огляд пацієнта; антропометричні - вимірювання зросту з використанням ростоміру, маси тіла - ваги Omron BF-511, окружність талії, окружність стегон - за допомогою сантиметрової стрічки та визначенням:

- Індекс маси тіла (ІМТ), що обраховувався за допомогою загальноприйнятої формули - поділ маси тіла в кілограмах на квадрат зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$).

- Індeksu вісцерального ожиріння (VAI), який обраховували за формулами:

- для жінок: $\text{VAI} = [\text{окружність талії} / 36.58 + (1.89 \times \text{ІМТ})] \times [\text{Тригліцериди} / 0.81] \times [1.52 / \text{Ліпопротеїни високої щільності}]$,

- для чоловіків: $\text{VAI} = [\text{окружність талії} / 39.68 + (1.88 \times \text{ІМТ})] \times [\text{Тригліцериди} / 1.03] \times [1.31 / \text{Ліпопротеїни високої щільності}]$.

Також використовували біохімічні методи (печінкові проби, ліпидограма, глюкоза крові - Реагенти Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти M30 цитокератину 18 за допомогою реактивів TPS- Elisa - імуоферментним методом (тканинний специфічний поліпептидний антиген, цитокератин 18, IDL) та інструментальні (біоелектрична імпедансометрія за допомогою приладу OMRON BF36, ультразвукове обстеження у В-режимі за допомогою приладу Toshiba Aplio XG).

Обстежених 58 пацієнтів розподілено на дві групи, зіставні за віком, статтю та індексом маси тіла. Пацієнтам першої групи дані рекомендації в щоденному подоланні 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само- та лікарського контролю, причому пацієнти щотижня надсилали лікарю звіт із пристроїв-крокомірів із дотримання даних рекомендацій у електронному вигляді. Для пацієнтів ж другої групи були дані стандартні рекомендації стосовно зміни сидячого способу життя на більш фізично активний у подоланні приблизно 10 тисяч кроків на добу, проте в даній групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались.

Використання статистичних методів. Отримані цифрові дані обробляли із застосуванням методів описової статистики за допомогою комп'ютерної програми MedStat. Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних - спочатку здійснювали попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова-Смирнова. При нормальному розподілі значення представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу - параметричний кри-

терій t-тест Стьюдента. Під час використання статистичних методів і засобів аналізу за статистично значимі враховані відмінності при значеннях ризику похибки $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Результати даного дослідження впливу посилення фізичної активності в пацієнтів з НАЖХП на показники вісцерального ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення та апоптозу клітин печінки цитокератин 18 наведені у таблиці.

Як видно за результатами власного дослід-

Таблиця

Динаміка показників після 12-тижневого спостереження в основній та контрольній групах

Показник	Групи	n	До	Після	P
			M (SD)	M (SD)	
Цитокератин 18	Основна	29	289.14 (45.6)	261.48 (42.3)	0.017*
	Контрольна	29	288.60 (55.6)	285.2 (54.5)	0.709
ІМТ	Основна	29	27.47 (2.9)	26.94 (2.8)	0.475
	Контрольна	29	27.25 (2.6)	27.03 (2.9)	0.460
Індекс вісцерального ожиріння	Основна	29	2.28 (0.46)	2.02 (0.42)	0.034*
	Контрольна	29	2.25 (0.54)	2.09 (0.49)	0.426
Окружність талії	Основна	29	92.65 (7.2)	88.51 (7.1)	0.025*
	Контрольна	29	92.52 (8.1)	90.40 (7.9)	0.233
Відсотковий вміст жиру	Основна	29	28.19 (4.5)	27.05 (4.4)	0.314
	Контрольна	29	28.10 (4.6)	27.57 (4.5)	0.164

M – вибіркове середнє, SD – вибіркове стандартне відхилення, p – досягнутий рівень значимості

ження, ми встановили статистично значуще зменшення індексу вісцерального ожиріння (2.28 ± 0.46 vs 2.02 ± 0.42 ($P < 0.05$)) та рівня фрагментів M30 цитокератину 18 (289.14 ± 45.6 vs 261.48 ± 42.3 ($P = 0.017$)) через 12 тижнів спостереження у групі, де відбувався само-та лікарський контроль щоденної фізичної активності за допомогою застосування крокомірів. Проте індекс маси тіла (27.47 ± 2.9 vs 26.94 ± 2.8 ($p = 0.47$)) та відсотковий вміст жиру в організмі, виміряний за допомогою біоелектричної імпедансометрії (28.19 ± 4.5 vs 27.05 ± 4.4 ($p = 0.31$)), суттєво не змінилися.

Висновки

1. Зміна сидячого способу життя на щоденну

ходьбу в 10 тисяч кроків на добу зменшує не лише ступінь вісцерального ожиріння, але і зменшує рівень запалення та апоптозу клітин печінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки навіть за відсутності зменшення маси тіла та індексу маси тіла.

2. Визначення сироваткових фрагментів M30 цитокератину 18 може бути корисним не лише у верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки в пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, а й може бути використаним для оцінки ефективності терапії у динаміці.

3. Застосування крокомірів може бути рекомендовано для пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки, оскільки підвищує дотри-

манья пацієнтами рекомендацій із посилення фізичної активності.

Перспективи подальших досліджень

Неможливість досягнення позитивних результатів для зменшення маси тіла та відсоткового вмісту жиру в організмі людини лише при посиленні фізичної активності в щоденному подоланні 10 тисяч кроків на добу спонукає нас до розробки комплексних програм модифікації способу життя в поєднанні з корекцією харчування.

Література. 1.A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents / G.J. van der Heijden, Z.J. Wang, Z.D. Chu [et al.] // *Obesity*. - 2010. - № 18. - P. 384 - 390. 2.Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / Mohamed Asrih, François R. Jornayvaz // *Journal of Endocrinology*. - 2013. - № 218. - P. 25-36. 3.European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Obesity Facts*. - 2016. - Vol. 9, № 2. - P. 65-90. 4.Hallsworth K. Physical Activity, Exercise and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Kate Hallsworth // *Institute of Cellular Medicine. PhD Thesis*. March, 2012. - P. 208. 5.Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A. St. George, A. Bauman, A. Johnston [et al.] // *Hepatology*. - 2009. - Vol. 50, № 1. - P. 68-76. 6.Lifestyle modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease / G. Bhat. C.S. Baba, A. Pandey [et al.] // *World J. Hepatol.* - 2012. - Vol. 4, № 7. - P. 209-217. 7.Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D.M. Hurjui, O. Nita, L.I. Graur [et al.] // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi*. - 2012 Jul-Sep. - № 116(3). - P. 692 - 699. 8.Nseir W. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease / William Nseir, Elias Hellou, Nimer Assy // *World J Gastroenterol.* - 2014. - Jul. № 20(28). - P.9338 - 9344. 9.Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / K.D. Kistler, E. M. Brunt, J.M. Clark [et al.] // *The American journal of gastroenterology*. - 2011. - Vol. 106, №. 3. - P. 460-468. 10. Rodriguez B. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD / B. Rodriguez, D.M. Torres, S.A. Harrison // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. - 2012. - Vol. 9, № 12. - P. 726-731. 11.The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine [et al.] // *Hepatology*. - 2012. - № 55. - P. 385-401. 12.Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot [et al.] // *Gastroenterology*. - 2015. - Vol. 149, № 2. - P. 367-378.

МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ ПУТЕМ ПОВЫШЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Н.В. Дынник, А.С. Свиницкий, Г.А. Соловьева

Резюме. В данной статье изложены результаты исследования влияния физической активности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на индекс висцерального ожирения и неинвазивный биомаркер воспаления и апоптоза клеток печени фрагмента М30 цитокератин 18.

Цель исследования. Установить, влияет ли повышение физической активности у пациентов с НАЖБП на индекс висцерального ожирения и неинвазивный биомаркер воспаления и апоптоза клеток печени цитокератин 18 и влияет ли

использование шагомеров на соблюдение пациентов рекомендаций по усилению физической активности.

Материал и методы. 58 пациентов были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу и индексу массы тела. Пациентам первой группы даны рекомендации в ежедневном преодолении 10000 шагов и применения шагомеров для само- и врачебного контроля, для пациентов же второй группы были даны стандартные рекомендации по изменению сидячего образа жизни на более физически активный в преодолении примерно 10000 шагов в день, однако в данной группе шагомеры для само- и врачебного контроля не применялись.

Результаты. Мы установили статистически значимое снижение индекса висцерального ожирения и уровня фрагментов М30 цитокератина 18 через 12 недель наблюдения в группе, где происходил само- и врачебный контроль ежедневной физической активности с помощью применения шагомеров. Однако Индекс массы тела и содержание жира в организме, измеренное с помощью биоэлектрической импедансометрии существенно не изменились.

Выводы. Изменение сидячего образа жизни на ежедневную ходьбу в 10000 шагов в день уменьшает не только степень висцерального ожирения, но и уменьшает уровень воспаления и апоптоза клеток печени у пациентов с НАЖБП даже при отсутствии уменьшения веса и индекса массы тела. Определение фрагментов М30 цитокератина 18 может быть полезным не только в верификации степени воспаления и апоптоза клеток печени у пациентов с НАЖБП, а и может быть использовано в оценке эффективности терапии в динамике. Применение шагомеров может быть рекомендовано для пациентов с НАЖБП, поскольку повышает соблюдения пациентов рекомендаций по усилению физической активности.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, модификация образа жизни, физическая активность, индекс висцерального ожирения, неинвазивный биомаркер цитокератин 18.

LIFESTYLE MODIFICATION BY IMPROVING PHYSICAL ACTIVITY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

N.V. Dynnyk, A.S. Svintsitskiy, G.A. Solovieva

Abstract. This article presents the results of studies of the effect of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) on index of visceral obesity and non-invasive biomarker of inflammation and apoptosis of liver cell's fragment M30 cytokeatin 18.

The aim: To determine whether physical activity in patients with NAFLD reduce the visceral adiposity index and non-invasive biomarker of inflammation and apoptosis of liver cells cytokeatin 18, and whether using pedometers affect the compliance of patients recommendations on increasing physical activity.

Methods: 58 patients were randomized in a two groups by age, gender and BMI. To patients from the first group were given pedometers with recommendations of walking 10 000 steps per day, and to those from the control group were just given general recommendations of changing sedentary behavior by improving physical activity without self and doctors control by using pedometers.

Results: We observed significant decrease in cytokeatin18 fragments and Visceral Adiposity Index in group with controlling Physical activity by using pedometers during 12 weeks while Body Mass Index and body fat percentage measured by using bioelectrical impedancemetry have not been significantly reduced.

Conclusions: As a result of our investigation we can say that changing sedentary behavior into brisk walking 10000 steps per day reduces not only visceral adiposity but also a level of hepatic apoptosis biomarker cytokeratin 18 in patients with NAFLD even in the absence of weight loss and changes in BMI. Measurement of serum fragments level of CK18 can be used not only in the verification of steatosis and apoptosis degree in NAFLD patients, but also can be used in evaluation of therapy efficacy. And using pedometers can be recommended to patients with Nonalcoholic fatty liver disease as they improve patient's

adherence to physical activity.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, lifestyle modification, physical activity, visceral adiposity index, non-invasive biomarker cytokeratin 18.

Bogomolets National Medical University (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2016.- Vol.15, №3 (57).-P.34-38.

Надійшла до редакції 23.08.2016

Рецензент – проф. В.К. Тащук

© Н.В. Динник, А.С. Свінцицький, Г.А. Соловійова, 2016
