

*Н.В. Динник, А.С. Свінцицький,
Г.А. Соловйова, В.М. Богомаз*

*Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ*

МЕТОД МОДИФІКАЦІЇ СПОСОБУ ЖИТТЯ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Резюме

У статті представлено результати дослідження 58 пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яких було рандомізовано розділено на дві групи, порівняних за віком, статтю та індексом маси тіла (ІМТ). Хворим 1-ї (основної) групи було надано рекомендації стосовно щоденного виконання ними 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само- та лікарського контролю. Для пацієнтів 2-ї (контрольної) групи було надано стандартні рекомендації стосовно зміни малорухливого способу життя на більш фізично активний (виконання близько 10 тисяч кроків на добу), проте в цій групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались. У результаті дослідження виявлено, що зміна малорухливого способу життя на заняття ходьбою (10 тисяч кроків на добу) зменшує ступінь вісцерального ожиріння й рівень запалення та апоптозу клітин печінки в пацієнтів із НАЖХП навіть за відсутності зменшення маси тіла. Визначення фрагментів М30 цитокератину 18 є корисним не лише для верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки у хворих на НАЖХП, але також може бути використано для оцінки ефективності терапії в динаміці. Застосування крокомірів у пацієнтів із НАЖХП сприяє досягненню належного виконання ними рекомендацій із підвищення рівня фізичної активності.

Ключові слова

Неалкогольна жирова хвороба печінки, модифікація способу життя, фізична активність, індекс вісцерального ожиріння, цитокератин 18.

За останнє десятиліття проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набула значної актуальності. Сьогодні вона посідає чільне місце серед найпоширеніших захворювань печінки й безпосередньо пов'язана з неухильним збільшенням споживання калорійної їжі, низькою фізичною активністю (ФА), стрімким збільшенням частки людей із надмірною вагою тіла та ожирінням [3, 7]. НАЖХП являє собою поетапний спектр захворювань печінки, починаючи від ізольованого стеатозу печінки й закінчуючи прогресивним неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ), фіброзом і цирозом печінки, а також нерідко й гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК). Загальна поширеність НАЖХП у дорослих осіб у західних країнах становить 20-33% [2, 13], причому захворюваність пропорційно зростає в людей з ожирінням та цукровим діабетом [3, 7]. Пацієнти зі стеатозом печінки мають відносно сприятливий прогноз щодо розвитку цирозу печінки, тоді як у хворих на НАСГ ризик розвитку термінального ураження печінки зростає в геометричній прогресії та нерідко відбувається розвиток ГЦК без попереднього студіювання в цироз печінки. Особливо небезпечною НАЖХП робить патогенетична спорідненість із такими патологічними станами, як інсулінорезистентність, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання, що станов-

лять другу найпоширенішу причину смертності в цих пацієнтів [7, 13]. Саме тому дана проблематика постійно стимулює науково-медичну спільноту для пошуку нових методів діагностики та лікування НАЖХП. У 2016 році опубліковано настанову з діагностики та лікування НАЖХП, розроблену спільно трьома фаховими 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 остаточно підтвердило спільність цих станів в єдиному патогенезі. На сьогодні жодні лікарські засоби не довели суттєвої ефективності в лікуванні НАЖХП порівняно з модифікацією способу життя [4, 6, 9], наразі лише втрата маси тіла на понад 7-10%, дотримання дієтичних рекомендацій та збільшення ФА є основними нормами з ведення хворих на НАЖХП [10, 15, 16]. Проте лікарі у своїй практиці стикаються з тим, що левова частка пацієнтів не виконує рекомендації з корекції способу життя [3, 8, 11]. На жаль, часто спостерігаються невтішні результати лікування, подальше прогресування НАЖХП і розвиток суміжних патологічних станів. Саме тому залишається відкритим питання щодо подолання даної проблеми за допомогою підвищення прихильності пацієнтів із НАЖХП до дотримання рекомендацій із модифікації способу життя.

© Н.В. Динник, А.С. Свінцицький, Г.А. Соловйова, В.М. Богомаз

Мета дослідження — вивчити вплив підвищення рівня ФА в пацієнтів із НАЖХП на вираженість вісцерального ожиріння й показники запалення та апоптозу клітин печінки, а також з'ясувати ефективність використання крокомірів для досягнення належного виконання хворими рекомендацій щодо корекції малорухливого способу життя.

Матеріали та методи

Для виконання поставленої мети в дослідженні було залучено 58 хворих на НАЖХП.

Критерії включення в дослідження: пацієнти із встановленим діагнозом НАЖХП (стеатоз/стеатогепатит) відповідно до чинних вітчизняних і міжнародних протоколів; вік: 18-65 років. Кожний пацієнт підписав поінформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення: хворі з історією зловживання алкоголем (для чоловіків — понад 210 г/тиж., для жінок — 140 г/тиж.); пацієнти, в яких встановлені віруси гепатитів В, С, декомпенсований цироз печінки, медикаментозно індукована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен), ГЦК, автоімунний гепатит, хвороба Вільсона — Коновалова; хворі на цукровий діабет, які перебувають на інсулінотерапії; вагітність; відмова пацієнта брати участь у дослідженні на будь-якому його етапі.

При проведенні дослідження застосовувались такі методи:

- загальноклінічні: збір анамнезу, огляд пацієнта;
- антропометричні: вимірювання зросту (з використанням ростоміру), маси тіла (ваги Omron BF-511), обводу талії та стегон (за допомогою сантиметрової стрічки);
- розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$;
- розрахунок індексу вісцерального ожиріння (VAI) за формулами [14]:
 - для жінок: $VAI = [\text{обвід талії} / 36,58 + (1,89 \times ІМТ)] \times [\text{тригліцериди} / 0,81] \times [1,52 / \text{ліпопротеїди високої густини}]$;
 - для чоловіків: $VAI = [\text{обвід талії} / 39,68 + (1,88 \times ІМТ)] \times [\text{тригліцериди} / 1,03] \times [1,31 / \text{ліпопротеїди високої густини}]$;
- біохімічні: печінкові проби, ліпідний профіль, глюкоза крові — реакенти Human, аналізатор HumaLyser 2000, фрагменти M30 цитокератину 18 (СК 18) — реактиви TPS-Elisa, імуноферментний метод (тканинний специфічний поліпептидний антиген, СК 18, IDL);
- інструментальні: біоелектрична імпедансометрія (OMRON BF36), ультразвукове обстеження у В-режимі (Toshiba Aplio XG).

Всіх пацієнтів було рандомізовано розділено на дві групи, співставні за віком, статтю та ІМТ. Хворим 1-ї (основної) групи було надано рекомендації стосовно щоденного виконання ними 10 тисяч кроків та застосування крокомірів для само-

лікарського контролю (вони щотижня надсилали лікарю електронний звіт із цих пристроїв щодо дотримання отриманих рекомендацій). Для пацієнтів 2-ї (контрольної) групи було надано стандартні рекомендації стосовно зміни малорухливого способу життя на більш фізично активний (виконання близько 10 тисяч кроків на добу), проте в цій групі крокоміри для само- та лікарського контролю не застосовувались.

Статистична обробка даних здійснювалась 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 — Смірнова. За нормального розподілу значення представлено у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу використано параметричний t-критерій Стюдента. При використанні статистичних методів і засобів аналізу за статистично значущі приймали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження впливу підвищення рівня ФА на вираженість вісцерального ожиріння, показники запалення та апоптозу клітин печінки, значення ІМТ та відсоткового вмісту жиру в організмі в пацієнтах основної та контрольної груп наведено в таблиці.

Ми встановили статистично значуще зниження індексу вісцерального ожиріння ($2,28 \pm 0,46$ vs $2,02 \pm 0,42$, $p = 0,034$) та рівня фрагментів M30 СК 18 ($289,14 \pm 45,6$ vs $261,48 \pm 42,3$, $p = 0,017$) через 12 тижнів спостереження в групі, де відбувався само- та лікарський контроль щоденної ФА за допомогою застосування крокомірів. Проте ІМТ ($27,47 \pm 2,9$ vs $26,94 \pm 2,8$, $p = 0,47$) та відсотковий вміст жиру в ор-

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

Показник	Групи	n	До	Після	p
			M±SD	M±SD	
Цитокератин 18, од./л	Основна	29	289,14±45,6	261,48±42,3	0,017*
	Контрольна	29	288,60±55,6	285,2±54,5	0,709
Індекс маси тіла, кг/м²	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, од.	Основна	29	2,28±0,46	2,02±0,42	0,034*
	Контрольна	29	2,25±0,54	2,09±0,49	0,426
Обвід талії, см	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 в організмі, %	Основна	29	28,19±4,5	27,05±4,4	0,314
	Контрольна	29	28,10±4,6	27,57±4,5	0,164

Примітка. P — оцінка суттєвості різниці до та після лікування в досліджуваних групах; різниця між групами до лікування статистично незначуща ($p > 0,05$); * — $p < 0,05$.

ганізмі ($28,19 \pm 4,5$ vs $27,05 \pm 4,4$, $p=0,31$), оцінений за допомогою біоелектричної імпедансометрії, суттєво не змінилися ($p>0,05$).

Отримані результати висвітлюють ефективність ФА як однієї з основних ланок у лікуванні пацієнтів із НАЖХП [4, 11, 12]. Нам вдалось встановити не лише вплив підвищення рівня ФА, а й спосіб досягнення належного комплаєнсу хворих щодо виконання ними рекомендацій із корекції малорухливого способу життя, що відобразилося в статистично значущому зниженні показників неінвазивного біомаркера запалення й апоптозу клітин печінки СК 18 та індексу вісцерального ожиріння в групі, де застосовувались крокоміри, порівняно з контролем. Саме ходьба 10 тисяч кроків на добу позбавлена можливих побічних проявів і може бути рекомендована усім пацієнтам, незалежно від віку, ступеня фізичної тренуваності та наявності супутніх захворювань. Наявні дані свідчать про її ефективність у первинній та вторинній профілактиці серцево-судинних захворювань і зниженні інсулінорезистентності в малорухомих людей у минулому [5]. Ймовірно, позитивний вплив підвищення рівня ФА на зниження показників запалення й апоптозу клітин печінки досягається завдяки потенціюванню зменшення інсулінорезистентності, що еволюційно є патогенетично спорідненим станом із НАЖХП [1]. Проте, за результатами нашого дослідження, інтенсифікації ФА шляхом щоденної ходьби (10 тисяч кроків) протягом 12 тижнів недо-

статньо для зниження ІМТ. Як відомо з попередніх міжнародних досліджень [10], саме зниження маси тіла на 7-10% впливає на позитивну гістологічну відповідь у пацієнтів із НАЖХП, що спонукає нас до розробки та впровадження комплексних програм із модифікації способу життя, зокрема, із включенням корекції харчування [8].

Висновки

На основі наведених вище даних можна зробити такі висновки:

1. Зміна малорухливого способу життя на щоденну ходьбу (10 тисяч кроків на добу) зменшує ступінь вісцерального ожиріння й рівень запалення та апоптозу клітин печінки в пацієнтів із НАЖХП навіть за відсутності зменшення маси тіла.
2. Визначення сироваткових рівнів фрагментів М30 СК 18 є корисним не лише для верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки у хворих на НАЖХП, але також може бути використано для оцінки ефективності терапії в динаміці.
3. Застосування крокомірів у пацієнтів із НАЖХП сприяє досягненню належного виконання ними рекомендацій із підвищення рівня ФА.
4. Неможливість отримання позитивних результатів щодо зменшення маси тіла та відсоткового вмісту жиру в організмі людини лише за допомогою інтенсифікації ФА (виконання 10 тисяч кроків на добу) спонукає нас до розробки комплексних програм із модифікації способу життя.

Список використаної літератури

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. — Vol. 18. — P. 384-390.
2. Asrih M. Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance / M. Asrih, F.R. Jornayvaz // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 218. — P. 25-36.
3. EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Obesity Facts*. — 2016. — Vol. 9. — P. 65-90.
4. Hallsworth K. Physical activity, exercise and non-alcoholic fatty liver disease: PhD Thesis / K. Hallsworth. — Newcastle University, 2012. — 208 p.
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. — 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. — 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. Iasi*. — 2012. — Vol. 116. — P. 692-699.
8. Nseir W. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease / W. Nseir, E. Hellou, N. Assy // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — 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.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 460-468.
10. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier [et al.] // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 121-129.
11. Rodriguez B. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD / B. Rodriguez, D.M. Torres, S.A. Harrison // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 726-731.
12. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study / S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, R. Goldsmith [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1791-1798.
13. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 58. — P. 2005-2023.
14. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M.C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.] // *Diab. Care*. — 2010. — Vol. 33. — P. 920-922.
15. 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. — P. 367-378.
16. Zelber-Sagi S. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence / S. Zelber-Sagi, V. Ratziu, R. Oren // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 3377-3389.

Надійшла до редакції 01.07.2016