

получали специфическую полихимиотерапию с включением антрациклиновых антибиотиков. Показано, что сопутствующая ишемическая болезнь сердца у больных ОЛ на фоне низких кумулятивных доз антрациклинов 300 мг/м<sup>2</sup> приводит к развитию ранней антрациклиновой кардиотоксичности у 100 %, которая характеризуется возникновением безболевого ишемии миокарда. Поражение тканей сердца, индуцированное антрациклинами, проявляется нарушением биоэлектрической активности миокарда в виде нарушений ритма сердца и проводимости, усилением эктопической активности миокарда, депрессией интервала *ST*, снижением вольтажа зубцов комплекса *QRS*.

**Ключевые слова:** антрациклиновая кардиотоксичность, острая лейкемия, ишемическая болезнь сердца.

#### ISCHEMIC HEART DISEASE AS A RISK FACTOR OF THE ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

*I. M. Skrypnyk, G. S. Maslova, T. V. Lymanets (Poltava, Ukraine)*

Ukrainian Medical Stomatological Academy

The article presents the results of the own studies conducted on the archival material analysis of patients with acute leukemia histories who received specific chemotherapy with anthracycline antibiotics inclusion. Shown that the presence of concomitant ischemic heart disease in patients with acute leukemia on the background of anthracyclines low cumulative doses 300 mg/m<sup>2</sup> leads to early anthracycline cardiotoxicity in 100 % of patients, which is characterized by the painless myocardial ischemia occurrence. Anthracycline-induces heart tissue injury manifested with the myocardium bioelectric activity disorders, like arrhythmias and ectopic activity and increased myocardial *ST* interval depression, complex *QRS* decreased voltage.

**Key words:** anthracycline cardiotoxicity, leukemia acute, ischemic heart disease.

УДК 616.36–003.826

Надійшла 14.07.2015

*Н. В. ДИННИК, А. С. СВИНЦІЦЬКИЙ, Г. А. СОЛОВЙОВА, Л. С. ГВОЗДЕЦЬКА (Київ)*

#### МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <dynka@ukr.net>

*У статті наведено результати дослідження впливу фізичної активності хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) на індекс вісцерального ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення і апоптозу клітин печінки фрагментів М30 цитокератину 18. Встановлено статистично достовірне зниження індексу вісцерального ожиріння та рівня фрагментів М30 цитокератину 18 через 12 тиж спостереження у групі, в якій проводили само- та лікарський контроль за щоденною фізичною активністю із застосуванням крокоміру. Проте індекс маси тіла (ІМТ) та відсотковий вміст жиру в організмі, виміряні за допомогою біоелектричної імпедансометрії, суттєво не змінилися. Зміна сидячого способу життя на щоденну ходьбу довжиною 10 000 кроків на добу зменшує не лише ступінь вісцерального ожиріння, але й рівень запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП навіть за відсутності зниження маси тіла та ІМТ. Визначення фрагментів М30 цитокератину 18 може бути корисним не лише у верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП, а його можна використати для оцінки ефективності терапії у динаміці. Застосування крокоміру можна рекомендувати пацієнтам з НАЖХП, оскільки це підвищує дотримання ними рекомендацій з посилення фізичної активності.*

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

**Вступ.** За останні 15 років клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) стало надзвичайно актуальним і нині НАЖХП посідає перші місця серед найпоширеніших захворювань печінки, оскільки пов'язана з неухильним збільшенням споживання калорійної їжі, низькою фізичною активністю, стрімким збільшенням частки людей з надлишковою масою тіла та ожирінням [4, 6]. НАЖХП є поетапним спектром захворювань печінки, починаючи від ізольованого стеатозу печінки до прогресуючого неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу або цирозу печінки (ЦП) та нерідко до прогресування у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК). Загальне поширення НАЖХП серед дорослих в західних країнах становить 20–33 % [1, 3], при цьому захворюваність пропорційно збільшується в осіб з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) та абдомінальним ожирінням [4, 6]. У хворих на стеатоз печінки відносно доброякісний прогноз ризику розвитку ЦП, тоді як у хворих на НАСГ ризик розвитку термінального ураження печінки підвищується з геометричною прогресією та нерідко відбувається розвиток ГЦК без попереднього стадіювання у ЦП. Особливо небезпечна НАЖХП через патогенетичну спорідненість з такими патологічними станами, як інсулінорезистентність, ЦД та серцево-судинні захворювання, які є другою найпоширенішою причиною летальності серед хворих на НАЖХП [3, 6]. Саме тому дана проблема постійно стимулює науково-медичну спільноту для пошуку нових методів діагностики та лікування НАЖХП. У 2016 р. видано Рекомендації з діагностики та лікування НАЖХП, розроблені разом з 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) [4], що підтвердило єдиний патогенез даних станів. Лікарські засоби не стали суттєво ефективними у лікуванні НАЖХП порівняно з модифікацією способу життя [2, 5, 7] і лише зменшення маси тіла на понад 7–10 %, дотримання дієтичних рекомендацій та збільшення фізичної активності є основними рекомендаціями у веденні пацієнтів з НАЖХП [9, 10]. Проте практичні лікарі відмічають, що ледве частка пацієнтів не дотримують рекомендацій з корекції способу життя, отримані результати не ефективні, спостерігається прогресування НАЖХП та розвиток суміжних патологічних станів. Тому у світовій медичній спільноті поки залишається не вирішеною проблема щодо підвищення комплаєнсу хворих на НАЖХП у дотриманні рекомендацій з модифікації способу життя.

**Мета дослідження** – встановити вплив підвищення фізичної активності хворих на НАЖХП на вісцеральне ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення і апоптозу клітин печінки цитокератин 18 та використання крокомірів на дотримання хворими рекомендацій з посилення фізичної активності.

**Матеріали і методи.** Під спостереженням знаходилось 58 хворих. *Критерії включення у дослідження:* встановлення діагнозу НАЖХП (стеатоз/стеатогепатит), згідно з чинними вітчизняними та міжнародними протоколами, вік 18–65 років. Всі хворі підписали поінформовану згоду на включення у дослідження.

*Критерії виключення:*

- вживання спиртних напоїв понад 210 г/тиж для чоловіків і 140 г/тиж для жінок;
- наявність таких встановлених патологічних станів:
  - вірусів гепатиту В та С;
  - декомпенсованого ЦП;
  - медикаментозно асоційованої жирової хвороби печінки (оральні проти-заплідні засоби, аміодарон, метотрексат, тамоксифен);
  - гепатоцелюлярної карциноми;
  - аутоімунного гепатиту;
  - хвороби Вільсона – Коновалова
- ЦД, при якому хворі отримують інсулінотерапію;
- вагітності;
- відмови хворого на будь-якому етапі дослідження.

У дослідженні застосовували такі методи:

- загальноклінічні – збір анамнезу, огляд пацієнта;
- антропометричні: вимірювання зросту з використанням ростоміру,
- маси тіла – ваги Omron BF-511, обхват талії, обхват стегон – сантиметровою стрічкою.
- ІМТ вираховували за загальноприйнятою формулою – ділення маси тіла (кілограми) на квадрат зросту в метрах ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ).
- індекс вісцерального ожиріння (VAI) вираховували за формулами для жінок:  $\text{VAI} = [\text{обхват талії} / 36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})] \times [\text{тригліцериди}/0,81] \times [1,52/\text{ліпопротеїди високої щільності}]$ , для чоловіків:  $\text{VAI} = [\text{обхват талії} / 39,68 + (1,88 \times \text{ІМТ})] \times [\text{тригліцериди}/1,03] \times [1,31/\text{ліпопротеїди високої щільності}]$ ;
- біохімічні: печінкові проби, ліпідограма, глюкоза крові – реагенти Human, аналізатор Humalyser 2000, фрагменти M30 цитокератину 18 за допомогою реактивів TPS-Elisa – імуноферментним методом (тканинний специфічний поліпептидний антиген, цитокератин 18, IDL);
- інструментальні: біоелектрична імпедансометрія за допомогою приладу OMRON BF36, ультразвукове дослідження у В-режимі за допомогою приладу Toshiba Aplio XG.

Усіх пацієнтів було розподілено на дві групи, порівнянні за віком, статтю та ІМТ. Хворим I групи дані такі рекомендації: щоденне подолання 10 000 кроків, застосування крокоміру для само- та лікарського контролю, при цьому пацієнти щотижня надсилали лікареві звіт з пристрою-крокоміру щодо дотримання цих рекомендацій в електронному вигляді. Хворі II групи отримали стандартні рекомендації щодо зміни сидячого способу життя на більш активний – подолання приблизно 10 000 кроків на добу, проте в цій групі крокоміру для само- та лікарського контролю не застосовували.

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження впливу фізичної активності хворих на НАЖХП на показники вісцерального ожиріння та неінвазивний біомаркер запалення і апоптозу клітин печінки цитокератин 18 наведено у таблиці.

#### Динаміка показників після 12-тижневого спостереження в обстежених

Показник	Група	Абс. од.	До лікування	Після лікування	$\Delta$ (абс)	P
			M (SD)	M (SD)		
Цитокератин 18	I	29	289,14 (45,6)	261,48 (42,3)	-27,66	0,017*
	II	29	288,6 (55,6)	285,2 (54,5)	- 3,4	0,709
ІМТ	I	29	27,47 (2,9)	26,94 (2,8)	-0,53	0,475
	II	29	27,25 (2,6)	27,03 (2,9)	-0,22	0,46
Індекс вісцерального ожиріння	I	29	2,28 (0,46)	2,02 (0,42)	-0,25	0,034*
	II	29	2,25 (0,54)	2,09 (0,49)	-0,16	0,426
Обхват талії	I	29	92,65 (7,2)	88,51 (7,1)	-4,04	0,025*
	II	29	92,52 (8,1)	90,4 (7,9)	-2,32	0,233
Fat scale – показник біоелектричної імпедансометрії	I	29	28,19 (4,5)	27,05 (4,4)	-1,14	0,314
	II	29	28,1 (4,6)	27,57 (4,5)	-0,56	0,164

Примітка. P – достовірність різниці до та після лікування в досліджуваних групах (Wilcoxon Rank Sum Test); різниця між групами до лікування статистично недостовірна ( $P > 0,05$ )

Нами встановлено статистично достовірне зниження індексу вісцерального ожиріння ( $2,28 \pm 0,46$  vs  $2,02 \pm 0,42$ ;  $P < 0,05$ ) та рівня фрагментів M30 цитокератину 18 ( $289,14 \pm 45,60$  vs  $261,48 \pm 42,30$ ;  $P = 0,017$ ) через 12 тиж спостереження в I групі. Проте ІМТ ( $27,47 \pm 2,90$  vs  $26,94 \pm 2,80$ ;  $P = 0,47$ ) та відсотковий вміст

жиру в організмі, виміряний за допомогою біоелектричної імпедансометрії ( $28,19 \pm 4,50$  vs  $27,05 \pm 4,40$ ;  $P = 0,31$ ), суттєво не змінилися.

**Висновки.** 1. Зміна сидячого способу життя на щоденну ходьбу довжиною 10 000 кроків на добу зменшує не лише ступінь вісцерального ожиріння, але й рівень запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП навіть за відсутності зниження маси тіла та ІМТ. 2. Визначення сироваткових фрагментів М30 цитокератину 18 може бути корисним не лише у верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки хворих на НАЖХП, а його можна використати для оцінки ефективності терапії у динаміці. 3. Застосування крокомірів можна рекомендувати хворим на НАЖХП, оскільки підвищуватиметься дотримання ними рекомендацій з посилення фізичної активності. 4. Неможливість досягнення позитивних результатів щодо зменшення маси тіла та відсоткового вмісту жиру в організмі людини лише при посиленні фізичної активності у щоденному подоланні 10 000 кроків на добу зумовлює необхідність розробки комплексних програм модифікації способу життя у поєднанні з корекцією режиму харчування.

#### Список літератури

1. *Asrih M., Jornayvaz F. R.* Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *J. of Endocrinology.* – 2013. – Vol. 218. – P. 25–36.
2. *Bhat G., Baba C. S., Pandey A. et al.* Lifestyle modification improves insulin resistance and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 4, N 7. – P. 209–217.
3. *Chalasani Naga, Younossi Zobair, Lavine Joel E. et al.* 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 // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 385–401.
4. *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, N 2. – P. 65–90.
5. *Hurjui D. M., Nita O., Graur L. I. et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Lasi.* – 2012. – Vol. 116, N 3. – P. 692–699.
6. *Kistler K. D., Brunt E. M., Clark J. M. et al.* Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease // *The Am. J. of Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106, N 3. – P. 460–468.
7. *Nseir W., Hellou Elias, Assy Nimer.* Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 28, N 20. – P. 9338–9344.
8. *Rodriguez B., Torres D. M., Harrison S. A.* Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD // *Nature Reviews Gastroenterol. and Hepatol.* – 2012. – Vol. 9, N 12. – P. 726–731.
9. *St George A., Bauman A., Johnston A. et al.* Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50, N 1. – P. 68–76.
10. *Van der Heijden G. J., Wang Z. J., Chu Z. D. et al.* A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents // *Obesity.* – 2010. – Vol. 18. – P. 384–390.

#### МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Н. В. Динник, А. С. Свиницкий, Г. А. Соловьёва, Л. С. Гвоздецкая (Киев)

В статье приведены результаты исследования влияния физической активности на больных неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Установлено статистически достоверное снижение индекса висцерального ожирения и уровня фрагментов М30 цитокератина 18 через 12 нед наблюдения в группе, в которой проводили само- и врачебный контроль за ежедневной физической активностью с применением шагомера. Однако индекс массы тела (ИМТ) и содержание жира в организме, измеренное с помощью биоэлектрической импедансометрии, существенно не изменялись. Изменение сидячего образа жизни на ежедневную ходьбу (10 000 ша-

гов в день) уменьшает не только степень висцерального ожирения, но и уровень воспаления и апоптоза клеток печени больных НАЖБП даже при отсутствии снижения массы тела и ИМТ. Определение фрагментов М30 цитокератина 18 может быть полезным не только в верификации степени воспаления и апоптоза клеток печени больных НАЖБП, а его можно использовать для оценки эффективности терапии в динамике. Применение шагомера можно рекомендовать больным НАЖБП, поскольку оно повышает соблюдение больными 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 IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

*N. V. Dynnyk, A. A. Svintsitskiy, G. A. Solovieva, L. S. Hvozdetska* (Kiev, Ukraine)

Bogomolets National Medical University

This article presents the results of studies of the effect of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. We observed significant decreasing in cytokeratin18 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. 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.

616.36–004+615.917+616–009+616–002

Надійшла 16.06.2015

*Е. Г. МАНЖАЛІЙ, О. В. ВІРЧЕНКО, Т. Д. НИКУЛА, В. В. БОНДУР,  
В. О. МОЙСЕЄНКО, А. Ю. КОНДАУРОВА* (Київ)

## ЗАЛЕЖНІСТЬ ТЯЖКОСТІ ДЕПРЕСІЇ У ХВОРИХ З ПЕЧІНКОВОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ ВІД РІВНЯ ЦИТОКІНІВ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <mednyca@mail.ru>

*Печінкова енцефалопатія (ПЕ) – неврологічне порушення, що розвивається на фоні ураження печінки, зумовленого переважно алкогольною інтоксикацією та/або інфікуванням вірусом гепатиту. Запальні процеси в печінці супроводжуються значним збільшенням вмісту прозапальних цитокінів у крові. Останні дослідження свідчать, що вони є не лише окремою ланкою патогенезу ЦП, але й етіологічним чинником печінкової енцефалопатії. Метою дослідження було встановити зв'язок між цитокіновим профілем та розвитком печінкової енцефалопатії залежно від етіології, а також залежність між зміною рівня цитокінів та тяжкістю депресії у хворих. Дослідження проведено у 20 хворих з підтвердженою ПЕ нейропсихологічно, зокрема за шкалою депресії Бека. Концентрацію інтерлейкіну (ІЛ)-1 $\beta$ , 4, 6 та інтерферону (ІНФ)- $\gamma$  визначали за допомогою комерційних наборів «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія). У хворих з ПЕ було встановлено збільшення концентрації ІЛ-1 $\beta$ , 4, 6 та ІНФ- $\gamma$  в 4,4 ( $P < 0,05$ ), у 1,8 ( $P < 0,05$ ), в 3,2 ( $P < 0,05$ ) та в 1,8 ( $P < 0,05$ ) рази відповідно порівняно з обстеженими контрольної групи. У хворих з високим ступенем тяжкості депресії також була більша концентрація прозапальних цитокінів. Найбільш виражені порушення виявлено у хворих з*