



А. С. Свінціцький¹, Г. А. Соловйова¹,
Н. В. Динник¹, В. М. Богомаз¹, О. М. Бака²

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Лікарня для вчених НАН України, Київ

Модифікація способу життя шляхом корекції харчової поведінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки

Мета — розробити програму корекції способу життя у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) та визначити її вплив на зменшення маси тіла, рівень неінвазивного біомаркера запалення та апоптозу печінки — цитокератину-18 та відносний вміст жиру в організмі, визначений за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

Матеріали та методи. Обстежено 42 пацієнти, яким згідно з вітчизняними та міжнародними протоколами встановлено діагноз НАЖХП. Пацієнтів було розподілено на дві групи. До основної групи залучено 21 учасника комплексної мотиваційно-контрольованої програми корекції способу життя, яка передбачала 12-тижневе спостереження за пацієнтом при зменшенні маси тіла. Їм надано рекомендації щодо принципів низькокалорійного дієтичного харчування з високим вмістом клітковини та меню з вибором продуктів на кожен день, а також запропоновано ведення щоденника харчування. Наступний візит до лікаря з оцінкою щоденника харчування відбувся через 7 днів, загалом проведено 5 візитів до лікаря впродовж 12 тиж. До контрольної групи залучено 21 пацієнта, яким надано рекомендації щодо принципів низькокалорійного дієтичного харчування з високим вмістом клітковини. Всім пацієнтам проведено антропометричні обміри, лабораторне та інструментальне обстеження на початку дослідження.

Результати. Встановлено, що рівень цитокератину-18 має прямо пропорційний зв'язок середньої сили з індексом маси тіла ($r=0,385$), вмістом тригліцеридів ($r=0,319$) і сильний — з обводом талії ($r=0,734$) та індексом вісцерального ожиріння ($r=0,766$), відносний вміст жиру — прямо пропорційний зв'язок середньої сили з індексом маси тіла ($r=0,575$) та обводом талії ($r=0,548$). У разі застосування комплексної мотиваційно-контрольованої програми модифікації способу життя впродовж 12 тиж досягнуто зменшення індексу маси тіла (з 27,9 до 24,15; $p < 0,01$) і вмісту цитокератину-18.

Висновки. Досягнути комплаєнсу модифікації способу життя та зменшення індексу маси тіла у пацієнтів з НАЖХП можливо при застосуванні комплексної мотиваційно-контрольованої програми зміни харчової поведінки впродовж 12 тиж.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, модифікація способу життя, неінвазивний біомаркер цитокератин-18, корекція харчової поведінки.

Останніми роками клінічне значення неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) набуло актуальності, оскільки НАЖХП є одним з найпоширеніших захворювань печінки, що зумовлено збільшенням споживання у розвинених країнах калорійної їжі, низькою фізичною активністю, стрімким збільшенням частки осіб з надлишковою масою тіла та ожирінням. НАЖХП — це спектр захворювань печінки, починаючи від ізольованого стеатозу печінки до прогресуючого

неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу печінки, цирозу печінки з частим прогресуванням у гепатоцелюлярну карциному (ГЦК) [16]. Загальна поширеність НАЖХП серед дорослих у західних країнах становить 20–33% [1, 2], серед осіб з ожирінням, цукровим діабетом та абдомінальним ожирінням цей показник ще вище. Пацієнти зі стеатозом печінки мають відносно доброякісний прогноз щодо ризику розвитку цирозу печінки, тоді як у пацієнтів з НАСГ ризик розвитку термінального ураження печінки зростає у геометричній прогресії. Часто розвиток ГЦК трансфор-

мується безпосередньо у цироз печінки [11, 13]. Особливо небезпечною НАЖХП робить патогенетична спорідненість з такими патологічними станами, як інсулінорезистентність [17], цукровий діабет та серцево-судинні захворювання — друга найпоширеніша причина летальності у пацієнтів з НАЖХП [2, 3, 6, 8].

Усе наведене вище робить актуальним пошук нових методів діагностики та лікування НАЖХП. У 2016 р. вийшли Рекомендації з діагностики та лікування НАЖХП, розроблені спільно 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) [10], що свідчить про єдиний патогенез цих станів. Не доведено ефективності жодного препарату щодо лікування НАЖХП порівняно з модифікацією способу життя. Лише втрата маси тіла понад 7–10 %, дотримання дієтичних рекомендацій [7, 14] та збільшення фізичної активності є основними рекомендаціями при веденні пацієнтів з НАЖХП [10]. Проте більшість пацієнтів не дотримуються рекомендацій щодо корекції способу життя, що призводить до несприятливих результатів, прогресування НАЖХП та розвитку супутніх патологічних станів. Залишається актуальною проблема підвищення прихильності до дотримання рекомендацій щодо модифікації способу життя у пацієнтів з НАЖХП та ожирінням.

У попередньому дослідженні, представленому на International Liver Congress (2016) [9], ми досліджували вплив посилення фізичної активності на рівень вісцерального ожиріння та неінвазивного біомаркера запалення та апоптозу клітин печінки — цитокератину-18 (ЦТ-18). Було встановлено позитивний вплив фізичної активності (мета — досягти 10 тис. кроків на добу при використанні крокоміра), зокрема статистично значуще знизився рівень фрагментів М30 ЦТ-18 та індекс вісцерального ожиріння. Використання ЦТ-18 може бути доцільним не лише при верифікації ступеня запалення та апоптозу клітин печінки, а і для оцінки ефективності терапії НАЖХП у динаміці. Виявлено можливість досягнення комплаєнсу щодо підвищення фізичної активності шляхом застосування крокоміра для самоконтролю та лікарського контролю. Проте у цьому дослідженні нам не вдалося досягти статистично значущого зменшення індексу маси тіла та відносного вмісту жиру, який вимірювали за допомогою біоелектричної імпедансометрії. Це спонукало нас до оптимізації програми корекції способу життя.

Мета дослідження — розробити програму корекції способу життя у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та визначити її вплив на зменшення маси тіла, рівень неінвазивного біомаркера запалення та апоптозу печінки — цитокератину-18 та відносний вміст жиру в організмі, визначений за допомогою біоелектричної імпедансометрії.

Матеріали та методи

Обстежено 42 пацієнтів, у яких згідно з вітчизняними та міжнародними протоколами встановлено діагноз НАЖХП.

Критерії залучення в дослідження: встановлений діагноз НАЖХП, вік від 18 до 65 років, письмова згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- наявність в анамнезі вживання алкоголю понад 210 г/тиж для чоловіків і 140 г/тиж для жінок;
- наявність таких патологічних станів:
 - вірусний гепатит В і С;
 - декомпенсований цироз печінки;
 - медикаментозно асоційована жирова хвороба печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен);
 - ГЦК;
 - автоімунний гепатит;
 - хвороба Вільсона — Коновалова;
- пацієнти з цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії;
- вагітність;
- відмова пацієнта на будь-якому етапі дослідження.

Використовували загальноклінічні методи обстеження, антропометричні (зріст, виміряний за допомогою ростоміру, маса тіла — за допомогою ваг Omron, обвід талії та стегон — за допомогою сантиметрової стрічки з розрахунком індексу маси тіла (ІМТ), індексу вісцерального ожиріння та індексу обвід талії/обвід стегон), біохімічні (білірубін та його фракції, загальний білок, амінотрансферази, γ -глутамілтранспептидаза, глюкоза, ліпідний спектр крові), імунологічні (фрагменти М30 ЦТ-18), інструментальні (біоелектрична імпедансометрія, ультразвукове обстеження в В-режимі) дослідження.

Дизайн дослідження наведено на рис. 1.

Пацієнтів було розділено на дві групи. До основної групи залучено учасників комплексної мотиваційно-контрольованої програми корекції способу життя, яка передбачала 12-тижневе спостереження за пацієнтом при зменшенні маси тіла. Їм надано рекомендації щодо принципів низькокалорійного дієтичного харчування з високим вмістом клітковини та меню з вибо-

ром продуктів на кожен день, а також запропоновано ведення щоденника харчування. Наступний візит до лікаря з оцінкою щоденника харчування відбувався через 7 днів, загалом проведено 5 візитів до лікаря впродовж 12 тижнів. До контрольної групи залучено 21 пацієнта, яким надано рекомендації щодо принципів низькокалорійного дієтичного харчування з високим вмістом клітковини.

Усім пацієнтам проведено антропометричні обміри, лабораторне та інструментальне обстеження на початку дослідження.

З кожним пацієнтом проведено бесіду щодо ролі НАЖХП у прогресуванні та розвитку незворотних захворювань печінки (цирозу печінки та ГЦК) і ризику розвитку інших патологічних станів, споріднених з НАЖХП, таких як метаболічний синдром, цукровий діабет та серцево-судинні захворювання.

Усім пацієнтам було надано рекомендації щодо корекції харчування:

- повна відмова або різке обмеження вживання алкоголю (максимально — до 1 бокала червоного вина на тиждень);
- відмова від газованих солодких напоїв;
- відмова від виробів з білого борошна, картоплі, солодоців, білого рису, свинини, ковбасних виробів;
- до обіду вживати більше вуглеводних продуктів, після обіду — більше білкових, гарнір лише на сніданок;
- відмова від вживання молочних коктейлів;
- вживання фруктів переважно у першій половині дня;
- відмова від твердих сортів сиру, віддавати перевагу м'яким нежирним сортам та сиру;
- вживати склянку теплої питної негазованої води натще, за 30 хв до кожного прийому їжі і через 1 год після кожного прийому їжі;
- вживання як мінімум 2 порцій салатів на добу — з овочами, зеленню та рослинною олією.

Отримані цифрові дані обробляли із застосуванням методів описової статистики за допомогою комп'ютерної програми MedStat. Аналіз порівнянності розподілів якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 (категоріальні змінні представлені як абсолютні числа та відносні величини у %). Статистичний аналіз кількісних даних проводили із застосуванням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних (спочатку здійснювали попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова–Смирнова). При нормальному розподілі значення наведено у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу використано параметричний критерій t-тест Стюдента. Якщо розподіл кількісних даних відрізнявся від нормального, то застосовували непараметричні методи статистики для порівняння груп — ранговий тест Манна–Уїтні для пов'язаних груп. Наявність взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, а також силу і напрям зв'язку виявляли шляхом розрахунку рангових коефіцієнтів кореляції (r). При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу за статистично значущі приймали відмінності при значеннях ризику помилки $p < 0,05$.

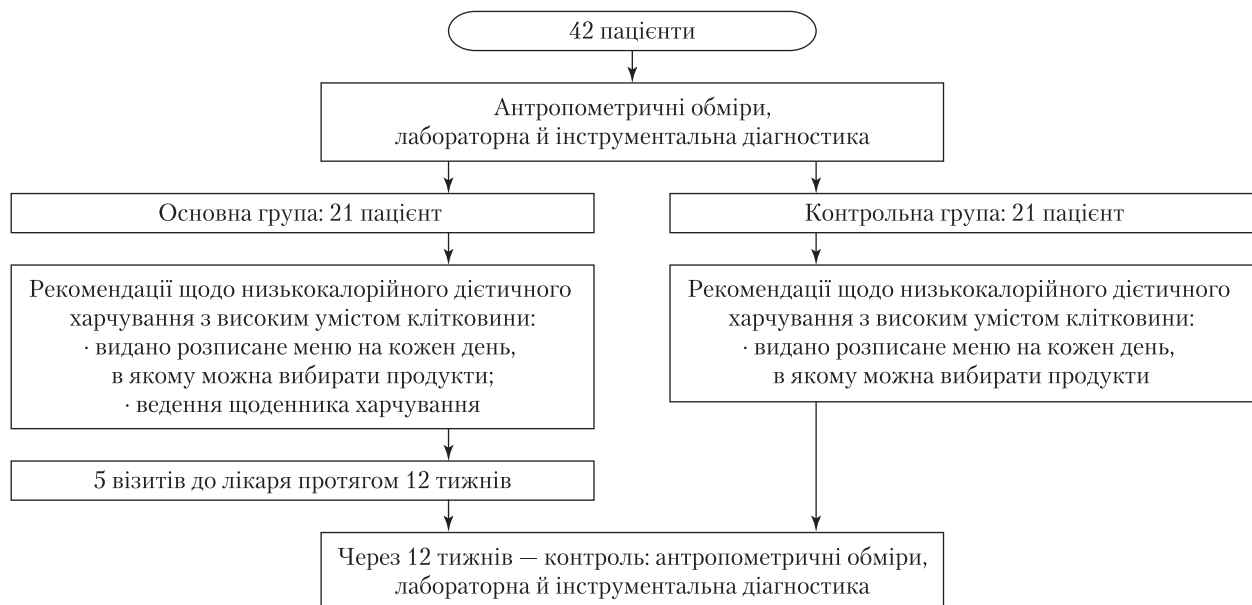


Рис. 1. Дизайн дослідження

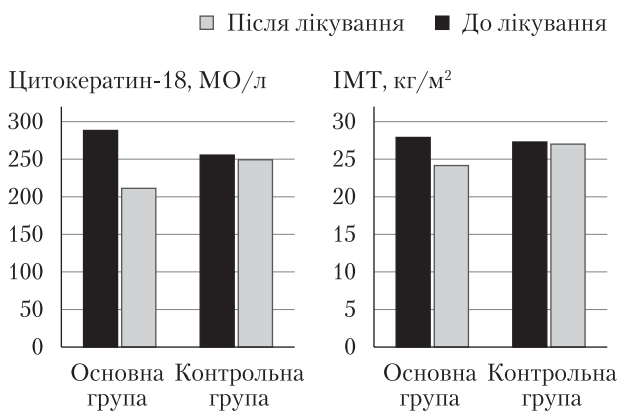


Рис. 2. Динаміка рівня цитокератину-18 та індексу маси тіла при корекції харчової поведінки

Результати та обговорення

За результатами комплексної мотиваційно-контрольованої програми модифікації способу життя за 12 тиж у пацієнтів з НАЖХП досягнуто зменшення ІМТ (з 27,9 до 24,15; $p < 0,01$) та рівня ЦК-18 (рис. 2).

Рівень ЦК-18 має прямо пропорційний зв'язок середньої сили з індексом маси тіла ($r = 0,385$),

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, редагування тексту — А. С., Г. С., Н. Д., В. Б., О. Б.; збір та обробка матеріалу, написання тексту — Г. С., Н. Д., О. Б.; статистичне опрацювання даних — Н. Д.

вмістом тригліцеридів ($r = 0,319$) і сильний — з обводом талії ($r = 0,734$) та індексом вісцерального ожиріння ($r = 0,766$), відносний вміст жиру — прямо пропорційний зв'язок середньої сили з індексом маси тіла ($r = 0,575$) та обводом талії ($r = 0,548$).

Висновки

Досягнути комплаєнсу модифікації способу життя та зменшення індексу маси тіла у пацієнтів з НАЖХП можливо при застосуванні комплексної мотиваційно-контрольованої програми зміни харчової поведінки впродовж 12 тиж.

Вміст ЦК-18 може бути не лише діагностичним маркером, а і маркером оцінки ефективності динаміки лікування.

У пацієнтів з НАЖХП доцільно проводити не лише вимірювання маси тіла та розрахунок ІМТ, а і вимірювання обводу талії та визначення індексу вісцерального ожиріння.

Визначення відносного вмісту жиру в організмі людини за допомогою біоелектричної імпедансометрії можна рекомендувати як додатковий метод при верифікації діагнозу, для мотивації пацієнтів з метою модифікації способу життя, а також для контролю ефективності терапії.

Список літератури

- Adams L.A., Lymp J.F., Sauver J.S. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterol.* — 2005. — N 129. — P. 113—121.
- Almeda Valdés P., Cuevas Ramo D., Aguilar Salinas C.A. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease // *Ann. Hepatol.* — 2009. — Suppl. 1. — P. 18—24.
- Angulo M.D. Nonalcoholic fatty liver disease // *New Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346, N 16. — P. 416—428.
- Carmiel-Haggai M., Cederbaum A.I., Nieto N. A high-fat diet leads to the progression of nonalcoholic fatty liver disease in obese rats // *FASEB J.* — 2005. — Vol. 19 (1). — P. 136—138.
- Centis E., Marzocchi R., Di Domizio S. et al. The effect of lifestyle changes in non-alcoholic fatty liver disease // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28 (1). — P. 267—273.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. et al. 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 // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 58. — P. 2005—2023.
- Chang Y., Ryu S., Sung E. et al. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1419—1425.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 142. — P. 711—725.
- Dynnyk N. et al. Physical activity reduce hepatic apoptosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and visceral obesity // *J. Hepatol.* — 2016. — Vol. 64, N 2. — P. S491.
- 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.
- Farrell G.C., McCullough A.J., Day C.P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical guide. — Wiley-Blackwell, 2013. — 324 p.
- Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 722—728.
- Musso G., Gambino R., Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update // *Obesity Reviews.* — 2010. — N 11 (6). — P. 430—445.
- Nseir W., Hellou E., Assy N. Role of diet and lifestyle changes in nonalcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — N 20 (28). — P. 9338—9344.
- Tuyama A., Chang C. Non-alcoholic fatty liver disease // *J. Diabetes.* — 2012. — N 4. — P. 266—280.
- Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 274—285.
- Yki-Järvinen H. Liver fat in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Dig. Dis.* — 2010. — Vol. 28 (1). — P. 203—209.
- Younossi Z.M. Review article: current management of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 2—12.
- Zivkovic A.M., German J.B., Sanyal A.J. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — P. 285—300.

А. С. Свинцицкий¹, Г. А. Соловьева¹, Н. В. Дынник¹, В. М. Богомаз¹, Е. М. Бака²

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² Больница для ученых НАН Украины, Киев

Модификация образа жизни путем коррекции пищевого поведения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Цель — разработать программу коррекции образа жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и определить ее влияние на уменьшение массы тела, уровень неинвазивного биомаркера воспаления и апоптоза печени — цитокератина-18 и относительное содержание жира в организме, определенное с помощью биоэлектрической импедансометрии.

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента, которым согласно отечественным и международным протоколами установлен диагноз НАЖБП. Пациентов распределили на две группы. В основную группу вошел 21 участник комплексной мотивационно-контролируемой программы коррекции образа жизни, которая предусматривала 12-недельное наблюдение за пациентом при уменьшении массы тела. Им даны рекомендации относительно принципов низкокалорийного диетического питания с высоким содержанием клетчатки и меню с выбором продуктов на каждый день, а также предложено вести дневник питания. Следующий визит к врачу с оценкой дневника питания происходил через 7 дней, всего проведено 5 визитов к врачу в течение 12 нед. В контрольную группу вошел 21 пациент, которому даны рекомендации относительно принципов низкокалорийного диетического питания с высоким содержанием клетчатки. Всем пациентам проведены антропометрические обмеры, лабораторное и инструментальное обследование в начале исследования.

Результаты. Установлено, что уровень цитокератина-18 имеет прямо пропорциональную связь средней силы с индексом массы тела ($r=0,385$), содержанием триглицеридов ($r=0,319$) и сильную — с окружностью талии ($r=0,734$) и индексом висцерального ожирения ($r=0,766$), относительное содержание жира — прямо пропорциональную связь средней силы с индексом массы тела ($r=0,575$) и окружностью талии ($r=0,548$). При применении комплексной мотивационно-контролируемой программы модификации образа жизни в течение 12 нед достигнуто уменьшение индекса массы тела (с 27,9 до 24,15; $p < 0,01$) и уровня цитокератина-18.

Выводы. Достичь комплаенса модификации образа жизни и уменьшения индекса массы тела у пациентов с НАЖБП возможно при применении комплексной мотивационно-контролируемой программы изменения пищевого поведения в течение 12 нед.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, модификация образа жизни, неинвазивный биомаркер цитокератин-18, коррекция пищевого поведения.

A. S. Svintsitsky¹, G. A. Solovyova¹, N. V. Dynnyk¹, V. M. Bogomaz¹, O. M. Baka²

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Hospital for Scientists of the National Academy of Science of Ukraine, Kyiv

Lifestyle modification by correction of the eating behavior in patients with nonalcoholic fatty liver disease

The aim — to develop a lifestyle modification program in patients with NAFLD and to determine its effect on weight loss, noninvasive biomarker of inflammation and apoptosis of liver CK 18 and body fat percentage using by bioelectrical impedancemetry.

Materials and methods. In this study included 42 patients. All patients were divided into 2 groups. Patients from the first group of participants were a part of motivational-controlled program of modification eating behavior during the 12-week observation. All patients have been performed anthropometric measurements, laboratory and instrumental examination at baseline. The first group have been given recommendations of low-calorie and high fiber diet, with menu selection of products for every day and proposed writing the weekly food diaries. Next there was a visit to the doctor after 7 days, estimate food diary, in whole there have been five visits to the doctor during 12 weeks.

Results. The level of CK 18 has a direct correlation of medium strength with BMI ($r=0,385$), triglycerides ($r=0,319$) and a strong direct correlation with waist circumference ($r=0,734$) and visceral adiposity index ($r=0,766$), the relative fat content using bioelektric impedancemetry has a direct correlation of medium strength with BMI ($r=0,575$) and waist circumference ($r=0,548$). The study of the effectiveness of a motivational-controlled program of modification eating behavior shows reduction of BMI (27,9/24,15; $p < 0,01$) and noninvasive biomarker of inflammation and degree of liver apoptosis CK18 12 after 12 weeks of observation.

Conclusions. To achieve compliance of lifestyle modifications and positive results in decreasing of BMI and CK18 levels in patients with NAFLD possible with an integrated motivational-controlled program of changing eating behavior during 12 weeks.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, lifestyle modification, noninvasive biomarker cytokeratin-18, correction of eating behavior.

Контактна інформація

Дынник Наталія Вікторівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 3
04053, м. Київ, вул. В. Винниченко, 9. E-mail: dynka@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 12 листопада 2016 р.