

V. Vataha

## Prognostic significance of additional cardiovascular risk factors in persons with normal lipid metabolism

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

**Introduction.** Many studies describe the role of traditional and additional coronary heart disease (CHD) risk factors (RF). However, this problem has not been studied in people without dyslipidemia.

**Aim.** To identify the features of atherosclerosis and the impact of additional RF on the state of the vascular wall according to surrogate markers of atherosclerosis and ankle-brachial index (ABI) in patients without dyslipidemia.

**Materials and methods.** The study included 66 patients without dyslipidemia (50 men and 16 women, mean age – 53,7±1,3 years) with acute coronary syndrome (ACS). We analyzed the frequency of traditional and additional (level of C-reactive protein (CRP), fibrinogen (FG), uric acid (UA) in serum) CHD RF. Ultrasound investigation was used to determine the carotid intima-media thickness (IMT) and the presence of atherosclerotic plaque (AP); measurement of the blood pressure was used to determine ABI.

**Results.** Increased levels of CRP in serum was found in all patients, FG – in 27.3%, UA – in 28% of men and in 25% of women, increasing IMT ≥ 0,9 – in 89.4%, AB was found in 40,9% of patients and ABI < 0.9 – in 15.2%. We also established the relationship between the severity of ACS, CRP level and IMT. Significant difference between traditional CHD RF in the groups with various forms of ACS was not found. Highest levels of CRP, FG, UA, increasing IMT and reducing ABI were in patients with ST segment elevation myocardial infarction. This may indicate the development of more severe ACS forms on the background of evident atherosclerotic process at the absence of dyslipidemia.

**Conclusions.** People without dyslipidemia, especially males, require further examination with evaluation of CRP, UA, FG in serum, carotid ultrasound and determination the ABI.

**Key words:** coronary heart disease, cardiovascular risk factors, C-reactive protein, fibrinogen, uric acid, intima-media thickness, ankle-brachial index.

*Відомості про автора:*

*Ватага Валерія Василівна* – аспірант кафедри сімейної медицини НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: 04107, м. Київ, вул. Багговутівська, 1.

УДК: 616. 36-003. 826– 08

© КОЛЕКТИВ АВТОРІВ, 2016

*О.А.Владимиров<sup>1</sup>, О.А.Гурбич<sup>1</sup>, Н.В.Динник<sup>2</sup>,  
А.С. Свінціцький<sup>2</sup>*

## ІНТЕРВАЛЬНІ ГІПОКСИЧНО-ГПЕРОКСИЧНІ ТРЕНУВАННЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти  
імені П.Л.Шупика, м. Київ,

<sup>2</sup>Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

**Вступ.** В статті викладено результати дослідження ефективності застосування інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань у пацієнтів з неалкогольною

жировою хворобою печінки.

**Мета.** Вивчити клінічну ефективність застосування інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань при лікуванні пацієнтів з НАЖХП.

**Матеріали та методи.** Обстежено 12 пацієнтів з діагнозом НАЖХП, серед них – 5 чоловіків, 7 – жінок, віком від 29-55 років. Усім пацієнтам було проведено 12 сеансів (тричі на тиждень протягом 4 тижнів) інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань тривалістю по 40 хвилин.

**Висновки.** Отримано дані, що демонструють позитивний вплив методу на зменшення рівня трансаміназ, холестерину, тригліцеридів та індексу вісцерального ожиріння, в той час як статистично значущого зниження індексу маси тіла пацієнтів досягти не вдалося. Надалі планується поглиблення і розширення дослідження методики гіпоксично-гіпероксичного прекодиціонування при метаболічних розладах, що супроводжуються патологією печінки.

**Ключові слова:** неалкогольна жирова хвороба печінки, інтервальні гіпоксично-гіпероксичні тренування, ReOxy.

**Вступ.** Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших хронічних захворювань печінки. Попри переважно доброякісний перебіг, НАЖХП може призводити до запалення та апоптозо-некрозу гепатоцитів, неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) серед 20-30% хворих. Дані пацієнти мають високий ризик розвитку фіброзу печінки, та у 1/5 пацієнтів НАЖХП може призводити до розвитку цирозу печінки. Серед розвинених країн НАЖХП зустрічається у одній з трьох осіб середнього віку. Саме тому є однією з трьох найпоширеніших причин трансплантації печінки у США. Крім того проблема стеатозу печінки виходить за межі лише одного органу, оскільки при НАЖХП підвищується ризик серцево-судинних захворювань та їх летальності, і маючи спільні патогенетичні механізми розвитку, практично дублює ризик розвитку цукрового діабету 2 типу.

У США НАЖХП в 3-5 разів більш поширена у чоловіків, ніж у жінок, такі статеві відмінності можуть бути частково пов'язані з тим, що чоловіки мають вищий індекс маси тіла (ІМТ) і що деякі пацієнти чоловічої статі з НАЖХП вживають більше алкоголю, ніж зазначають. Поширеність НАЖХП в США особливо висока у людей іспаномовних (28%) або азійського (20-30%) походження. У зв'язку з різким збільшенням поширеності ожиріння у США і у багатьох інших промисловорозвинених країнах, спостерігається також різке збільшення поширеності НАЖХП і НАСГ [2, 4]. У США майже серед 50% дітей з ожирінням присутня НАЖХП. У багатьох країнах понад 80% пацієнтів НАЖХП мають підвищений ІМТ і 30-40% страждають на ожиріння; близько 50% мають ознаки резистентності до інсуліну, 20-30% – цукровий діабет 2 типу, 80% – гіперліпідемію, 30-60% – артеріальну гіпертензію. Відповідно існує сильний зв'язок між НАЖХП, НАСГ і метаболічним синдромом [3, 18, 24]. За статистикою, порівняно з пацієнтами з НАЖХП пацієнти з НАСГ старші, більш огрядні і частіше мають високий титр сироваткових печінкових ферментів, цукровий діабет і метаболічний синдром.

Дослідження з Італії та Японії показали, що переважання НАЖХП у загальній популяції коливається від 3 до 58% (у середньому – 23%). Висока варіабельність статистичних даних можлива через соціально-економічну відмінність вивчених популяцій та різницю збору статистичних даних. При гістологічній верифікації у потенційних донорів печінки поширеність НАЖХП відповідає 20-51% [21, 22].

В Dallas Heart Study при дослідженні за допомогою магнітно-резонансної спектроскопії поширеність НАЖХП в загальній популяції становила 31%. Захворюваність на НАЖХП на основі дослідження амінотрансфераз без сонографічного чи гістологічного підтвердження коливається між 7 та 11%, проте амінотрансферази можуть відповідати нормальним значенням у хворих на НАЖХП [15].

*Патогенез неалкогольної жирової хвороби печінки*

Ступінь жирової інфільтрації при НАЖХП оцінюється відповідно до відсотка гепатоцитів з жировими відкладеннями: при легкому ступеню НАЖХП уражається менше 30% гепатоцитів, при помірному – до 60%, а за важкого ступеню НАЖХП – понад 60%. У разі усунення причини – можливий регрес НАЖХП. НАСГ часто пов'язаний з інсуліновою резистентністю, збільшенням титрів лептину, адипонектину, чиннику некрозу пухлини та деяких інтерлейкінів. Збільшення кількості вільних жирних кислот від вісцерального жиру в печінці сприяє порушенню внутрішньоклітинного метаболізму ліпідів. Інсулінова резистентність та збільшення вільних жирних кислот може спричинити мітохондріальне окислення жирних кислот, що в свою чергу призводить до утворення вільних радикалів у гепатоцитах. Таким чином, розвиток НАСГ обумовлений двома механізмами токсичних «ударів»: перший механізм полягає у накопиченні тригліцеридів у печінці при інсуліновій резистентності, а другий полягає в утворенні вільних радикалів з подальшим вивільненням медіаторів та цитокінів [7]. У двох рандомізованих клінічних дослідженнях інсулінорезистентність була тісно пов'язана з НАЖХП. Етап перетворення НАЖХП у НАСГ залишається погано вивченим попри дану теорію подвійних ударів. Генетичні чинники (аналогічні тим, що відповідають за розвиток метаболічного синдрому), а також екзогенні чинники (наркотики, вживання алкоголю та інших токсинів) можуть призводити до прогресування НАЖХП в НАСГ. Також патогенез НАСГ пов'язаний з розвитком окислювального стресу. Крім того, мікрофлора кишечника, яку наразі також називають кишкова мікробіота, бере участь у патогенезі НАЖХП, а також ожиріння та метаболічного синдрому. Всі продукти метаболізму, що генеруються кишковою мікробіотою, спочатку поступають в печінку. Дослідження зі стерильними мишами показали, що щеплення мікрофлори від мишей з жировою дистрофією печінки та ожирінням призводило до розвитку фенотипового ожиріння та жирової дистрофії печінки. Подібні ефекти виникають, коли такі миші харчуються висококалорійною дієтою або їхній кишківник засівають мікрофлорою людей з ожирінням. Наразі є дуже актуальними дослідження з вивчення впливу мікробіоти у тварин і людей з ожирінням та без нього.

Світова наука спільнота перебуває у пошуку ефективного лікування та попередження подальшого розвитку метаболічного ураження печінки [11]. Також широко висвітлюються дані досліджень ефективності інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань при метаболічному синдромі та ожирінні. Вплив гіпоксичних тренувань на організм призводить до збільшення діаметра артерій, периферійної вазодилатації і зниження артеріального тиску. Крім того, регулярні гіпоксичні тренування посилюють активність гліколітичних ферментів, призводять до підвищення кількості мітохондрій і рівня GLUT-4, а також підвищення чутливості до інсуліну, що є також обнадійливим

методом попередження розвитку інсулінорезистентності. Крім того, гіпоксія збільшує рівень серотоніну в крові і знижує рівень лептину, в той час як апетит пригнічується. [4,5,6,9,10,13]. Саме тому ми поставили собі за **мету**: вивчити клінічну ефективність застосування інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань при лікуванні пацієнтів з НАЖХП.

**Матеріали та методи.** *Критерії включення:* пацієнти зі встановленим діагнозом Неалкогольної жирової хвороби печінки (стеатоз/стеатогепатит) згідно діючих стандартів [11] за даними ультразвукового дослідження: посилена ехогенність печінки порівняно з ниркою, зниження звукопровідності; віком від 18 до 65 років.

*Критерії виключення:*

- пацієнти, які вживають алкоголь понад 210 г/тиждень для чоловіків, 140 г/тиждень для жінок;
- пацієнти, інфіковані вірусами гепатитів В,С;
- пацієнти з декомпенованим цирозом печінки;
- пацієнти з медикаментозно асоційованою жировою хворобою печінки (оральні контрацептиви, аміодарон, метотрексат, тамоксифен);
- пацієнти з гепатоцелюлярною карциномою, аутоімунним гепатитом, хворобою Вільсона-Коновалова;
- пацієнти з цукровим діабетом, які перебувають на інсулінотерапії;
- пацієнти з встановленою вагітністю.

Обстежено 12 пацієнтів з діагнозом НАЖХП, серед них – 5 чоловіків, 7 – жінок, віком від 29-55 років.

Усім пацієнтам було проведено 12 сеансів (тричі на тиждень протягом 4 тижнів) інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань тривалістю по 40 хвилин (з періодами гіпоксії до 5 хвилин, гіпероксії – 1-2 хвилини) від апарату ReOxy (AiMediq, Люксембург). Перед тренуванням був проведений 5-хвилинний гіпоксичний тест.

**Результати.** Відзначалось статистично значиме зниження рівня трансаміназ: АЛТ: до лікування  $39 \text{ МО/л} \pm 7,6$  (ДІ 95% 34,15 –43,85) після лікування  $32,9 \text{ МО/л} \pm 7,3$  (ДІ 95% 28,27-37,57)  $p < 0,01$ , лужної фосфатази: до лікування  $2,9 \text{ ммоль/гл-1} \pm 0,49$  (ДІ 95% 2,6-3,2) після лікування  $1,68 \text{ ммоль/гл-1} \pm 0,63$  (ДІ 95% 1,27-2,09)  $p < 0,01$ , холестерину: до лікування  $6,4 \text{ ммоль/л} \pm 1,17$  (ДІ 95% 5,6-7,1) після лікування  $4,8 \text{ ммоль/л} \pm 1,3$  (ДІ 95% 4,03-5,8),  $p < 0,01$  та рівня тригліцеридів  $2,7 \text{ ммоль/л} \pm 0,32$  (ДІ 95% 2,52-3,1) після лікування  $1,56 \pm 0,67 \text{ ммоль/л}$  (ДІ 95% 1,23-2,15)  $p < 0,01$ . Цікавим є встановлене зниження індексу вісцерального ожиріння ( $2.33 \pm 0,24$  vs  $1,8 \pm 0.3$  ( $P < 0.05$ ), хоча індекс маси тіла у даній групі знизився статистично не значимо ( $27.42 \pm 1.9$  vs  $27.17 \pm 1.8$   $p=0.8$ ). Під час тренувань  $\text{SpO}_2$  не знижувався нижче 80%.

## Динаміка клініко-лабораторних показників у пацієнтів з НАЖХП до лікування та після

Параметр	До лікування	Після лікування	p
АЛТ	39 МО/л ± 7,6 (ДИ 95% 34,15 - 43,85)	32,9 МО/л ± 7,3 (ДИ 95% 28,27-37,57)	p<0,01
Лужна фосфатаза	2,9 ммоль/гл <sup>-1</sup> ± 0,49 (ДИ 95% 2,6-3,2)	1,68 ммоль/гл <sup>-1</sup> ± 0,63 (ДИ 95% 1,27-2,09)	p<0,01
Холестерин	6,4 ммоль/л ± 1,17 (ДИ 95% 5,6-7,1)	4,8 ммоль/л ± 1,3 (ДИ 95% 4,03-5,8)	p<0,01
Тригліцериди	2,7 ммоль/л ± 0,32 (ДИ 95% 2,52-3,1)	1,56 ± 0,67 ммоль/л (ДИ 95% 1,23-2,15)	p<0,01
Індекс вісцерального ожиріння	2.33 ± 0.24 (ДИ 95% 2,1-2,7)	1,8 ± 0.3 (ДИ 95% 1,65-2,4)	p< 0.05
Індекс маси тіла	27.42 ± 1.9 (ДИ 95% 25,8-31)	27.17 ± 1.8 (ДИ 95% 25,0-30)	p=0.8

**Висновки.** За даними нашого дослідження встановлений позитивний вплив методу інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань у пацієнтів з НАЖХП тривалістю по 40 хвилин тричі на тиждень протягом 4 тижнів, оскільки встановлене достовірне зниження показників трансаміназ, ліпідного обміну та індексу вісцерального ожиріння. Надалі планується поглиблення вивчення ефективності інтервальних гіпоксично-гіпероксичних тренувань при метаболічних порушеннях, що супроводжуються патологією печінки.

#### Література

1. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study [Text] / L.A. Adams, J.F. Lymp, S.J. Sauber // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 113-121.
2. Bahcecioglu I.H. Demographic and clinicopathological characteristics of nonalcoholic fatty liver disease in the east-southeastern Anatolia regions in Turkey [Text] / I.H. Bahcecioglu, M. Koruk, O. Yilmaz // Med. Princ. Pract. – 2006. – Vol. 15. – P. 62-68.
3. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications [Text] / K. Cusi // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 142. – P. 711-725.
4. Fedorova A.V. Interval hypoxic training as a component of obesity treatment. [Text] / Fedorova A.V., Tsvetkova A.M., Tkachyuk E.N. // Hyp. Med. J. – 2003. – Vol. 11, № 4. – P.59-63.
5. Influences of normobaric hypoxia training on physical fitness and metabolic risk markers in overweight to obese subjects. [Text] / Wiesner S., Haufe S., Engeli S. [et al.] // Obesity (Silver Spring). – 2010. – Vol.18 (1). – P.116-120.

6. Interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of the metabolic syndrome. [Text] / Glazachev O.S., Zvenigorodskaja L.A., Dudnik E.N. [et al.] // Exp. & Clin. Gastroenterology. – 2010. – Vol. 7. – P. 51-56.

7. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity [Text] / R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano [et al.] // Annals of Medicine. – 2011. – Vol. 43. – P. 617-649.

8. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal [Text] / M. Machado, H. Cortez-Pinto // J. Hepatol. – 2013. – Vol. 58. – P. 1007-1019.

9. Nummela A. Effect of hyperoxia on metabolic responses and recovery in intermittent exercise. [Text] / Nummela A., Hämmäläinen I., Rusko H. // Scand J. Med Sci Sports. – 2002. – Vol. 12(5). – P.309-315.

10. Role of hypoxia in obesity-induced disorders of glucose and lipid metabolism in adipose tissue [Text] / Y. Jun, E. Zhanguo, H. Qing [et al.]. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2009. – № 296. – C. 333–342.

11. 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 [Text] / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // Gastroenterology. – 2012. – Vol. 58. – P. 2005-2023.

12. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease [Text] / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2005. – Vol. 143. – P. 722-728.

13. Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity [Text] / P. Trayhurn. // Physiol Rev. – 2013. – №93. – p. 1–21.

14. Tuyama A.C. Non-alcoholic fatty liver disease [Text] / A.C. Tuyama, C.Y. Chang // J. Diabetes. – 2012. – Vol. 4. – P. 266-280.

15. Workman C. Post-metabolic response to passive normobaric hypoxic exposure in sedentary overweight males: a pilot study [Text] / C. Workman, F. Basset. // Nutr Metab (Lond).. – 2012. – Vol.9. – P. 103.

**А.А.Владимиров, Е.А.Гурбич, Н.В.Дынник, А.С.Свинцицкий**  
**Интервальные гипоксии-гипероксические тренировки в**  
**комплексном лечении пациентов с неалкогольной**  
**жировой болезнью печени**

**Национальная медицинская академия последипломного образования**  
**имени П.Л. Шупика, г.Киев,**

**Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца,**  
**г. Киев**

**Вступление.** Изложены результаты исследования эффективности применения интервальных гипоксически-гипероксических тренировок у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

**Цель.** Изучить клиническую эффективность применения интервальных гипоксически-гипероксических гипероксических тренировок при лечении пациентов с НАЖХП.

**Матеріали и методи.** Обследовано 12 пацієнтів с діагнозом НАЖХП, среди них - 5 мужчин, 7 - женщин в возрасте от 29-55 лет. Всем пациентам было проведено 12 сеансов (три раза в неделю в течение 4 недель) интервальных гипоксически-гипероксических тренировок продолжительностью по 40 минут.

**Выводы.** Получены данные, демонстрирующие положительное влияние метода на уменьшение уровня трансаминаз, холестерина, триглицеридов и индекса висцерального ожирения, в то время как статистически значимого снижения индекса массы тела пациентов достичь не удалось. В дальнейшем планируется углубление и расширение исследования методики гипоксически-гипероксичного preconditionирования при метаболических расстройствах, сопровождающихся сопутствующими патологией печени.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, интервальные гипоксически-гипероксические тренировки, ReOxy.

***O.A.Vladimirov, O.A.Gurbych, N.V.Dynnyk, A.S.Svintsitsky***

## **Integrated hypoxic-hyperoxic training in complex treatment patients with nonalcoholic fatty liver disease**

**Shupyk National Medical Academy of Postgraduate education, Kyiv,  
Bogomolets National Medical University, Kyiv**

**Introduction.** The article presents results of our study of the effectiveness of interval hypoxic-hyperoxic therapy (IHHT) course in treating patients with Nonalcoholic fatty liver disease.

**Object.** To investigate the clinical efficacy of interval hypoxic-hyperoxic training in the treatment of patients with NAFLD.

**Materials and Methods.** The study involved 12 patients diagnosed with NAFLD, among them - 5 men, 7 - women aged 29-55 years. All patients underwent 12 sessions (three times a week for 4 weeks) interval hypoxic-hyperoxic exercise duration of 40 minutes.

**Conclusions.** The data showing the beneficial effect of the method to decrease the level of enzymes, cholesterol, triglycerides, and visceral obesity index, whereas a statistically significant decrease was not reached in level of BMI. In the future we plan to deepen and broaden the research methodology of hypoxic-hyperoxic preconditioning with metabolic disorders, accompanied by liver disease.

**Key words:** Nonalcoholic fatty liver disease, interval hypoxic-hyperoxic training (IHHT), ReOxy.

### ***Відомості про авторів:***

***Владимиров Александр Аркадійович*** – д.м.н., професор, завідувач кафедри медичної реабілітації, фізіотерапії та спортивної медицини, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика. Адреса: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел. (044) 401-92-97.

***Гурбич Елена Анатоліївна*** – к.м.н., доцент кафедри медичної реабілітації, фізіотерапії та спортивної медицини, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика.

***Свінціцький Анатолій Станіславович*** – д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця.

***Динник Наталія Вікторівна*** – аспірант кафедри внутрішньої медицини №3, Національний медичний університет імені О.О.Богомольця.