

Державна установа «Український науково-дослідний інститут
медичної реабілітації та курортології МОЗ України»

Міністерство охорони здоров'я України

Одеський національний медичний університет

Міністерство охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАБОЛОТНА ІРИНА БОРИСІВНА

УДК 616.36-003.826-085:615.32

ДИСЕРТАЦІЯ

**Диференційовані методи відновлювального лікування
хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі
використання природних та преформованих чинників
(експериментально-клінічне дослідження)**

14.01.33 – медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Заболотна І. Б.

Науковий консультант: Драгомирецька Н. В., доктор медичних наук,
професор, заслужений діяч науки та техніки України

Одеса – 2019

АНОТАЦІЯ

Заболотна І. Б. Диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі використання природних та преформованих чинників (експериментально-клінічне дослідження). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.33 «Медична реабілітація, фізіотерапія та курортологія» (22 – Охорона здоров'я). – Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України», Одеса, 2019. Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2019.

Дисертаційна робота присвячена розробці та науковому обґрунтуванню концептуально нових підходів до лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП).

На підставі експериментальних і клінічних досліджень обґрунтовано диференційовані підходи до лікування хворих на НАЖХП на різних стадіях захворювання із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи на основі застосування природних і преформованих чинників шляхом встановлення нових наукових даних про характер та специфічність впливу різних за складом (сульфатні та гідрокарбонатні мінеральні води) та мінералізацією (мала та середня мінералізація) мінеральних вод та водного розчину бішофіту на перебіг НАЖХП і супутньої патології та розробки показань для їхнього застосування.

Вивчено характер впливу водного розчину бішофіту та мінеральних вод різного хімічного складу та мінералізації при їхньому внутрішньому курсовому застосуванні щодо структурно-функціональних характеристик печінки щурів при моделюванні експериментальної неалкогольної жирової хвороби печінки. Результати досліджень продемонстрували, що моделювання НАЖХП характеризується розвитком жирової дистрофії

гепатоцитів (наявність вакуолей, грудчатість цитоплазми) та запальної реакції (скупчення лімфоцитів, набряк), інактивацією репаративних процесів. Одночасно частково слабшає активність основних окисно-відновлювальних ферментів у тканині печінки. Означені зміни відбуваються на тлі патологічних відхилень у функціональному стані печінки у вигляді порушення пігментного обміну, патологічних змін активності ферментів переамінування, активності лужної фосфатази. Слід зазначити, що дисбаланс виникає й у процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, про що свідчать різноспрямовані патологічні зміни активності АТФаз. Водночас відбувається радикальне підвищення вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів та зниження активності антиоксидантного захисту, що свідчить про активацію процесів, які зумовлюють руйнування клітинних мембран і послаблюють їхній захист. Вищенаведене свідчить про серйозне порушення процесів функціонування гепатоцитів, що пояснює накопичення ліпідів у них.

Призначення як засобів корекції різних за складом та мінералізацією мінеральних вод і водного розчину бішофіту щурам з моделлю НАЖХП продемонструвало односпрямований позитивний вплив на біохімічні та морфологічні зміни у печінці, що характеризується суттєвим зменшенням або зникненням ліпідних вакуолей у гепатоцитах, ознак запальної реакції та посиленням активності основних окисно-відновлювальних ферментів у тканині печінки. Означені зміни відбуваються на тлі відновлення функціонального стану печінки, а саме: пігментного обміну, процесів переамінування, зниження рівня лужної фосфатази, а також позитивної динаміки балансу активності АТФаз, зменшення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів на тлі підвищення активності антиоксидантного захисту.

У хворих на НАЖХП вивчено вплив внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту на клінічний перебіг основного та супутніх захворювань органів травлення, динаміку ліпідного та вуглеводного обміну,

рівень адипокінів. Встановлено позитивний вплив на клінічний перебіг НАЖХП, супутньої біліарної та гастродуоденальної патології, синдрому подразненого кишечника із закрепами, відновлення ліпідного спектра крові, зниження інсулінорезистентності, насамперед, за рахунок зменшення гіперінсулінемії, при слабкому впливі на толерантність до вуглеводів, обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів. Впливу на профіль адипокінів не відмічено.

Вивчено питання впливу мінеральних вод різного складу та мінералізації на клінічний перебіг основного захворювання, супутньої патології органів шлунково-кишкового тракту, функціональний стан печінки, порушення ліпідного та вуглеводного обміну, профіль адипокінів. Доведено, що сульфатним мінеральним водам притаманна висока ефективність щодо усунення ознак цитолізу та холестазу у хворих на стеатогепатит мінімального ступеня активності, відновлення ліпідного спектра крові, підвищення рівня адипонектину. Означені зміни відбуваються на тлі суттєвого поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, супутньої патології біліарної системи та синдрому подразненого кишечника із закрепами, меншою мірою – підшлункової залози. Продемонстровано, що ступінь позитивного впливу щодо клінічних та метаболічних ефектів зростає при збільшенні мінералізації мінеральної води. Меншою мірою мінеральні води даного типу впливають на вуглеводний обмін.

На відміну від цього, для гідрокарбонатних мінеральних вод характерна висока ефективність щодо нівелювання ознак інсулінорезистентності за рахунок впливу як на базальну гіперглікемію, так і на базальну гіперінсулінемію, нормалізації толерантності до вуглеводів, відновлення ліпідного спектра крові, зниження рівня лептину. Зазначені зміни супроводжуються поліпшенням клінічного перебігу основного захворювання, супутньої патології езофагогастродуоденальної системи та підшлункової залози, меншою мірою – біліарної системи. Продемонстровано, що вираженість клінічних та метаболічних ефектів зростає із застосуванням

мінеральної води вищої мінералізації. Тим же часом, маломінералізовані мінеральні води незалежно від складу сприяють більшому зниженню маси тіла.

Результати даного дисертаційного дослідження обґрунтовують включення сульфатних і гідрокарбонатних мінеральних вод малої та середньої мінералізації та водного розчину бішофту до комплексу немедикаментозних заходів щодо лікування хворих на НАЖХП.

У хворих на НАЖХП запропоновано диференційоване застосування курсового внутрішнього прийому водного розчину бішофіту, мінеральних вод гідрокарбонатного та сульфатного типів малої та середньої мінералізації залежно від стадії основного захворювання (стеатоз або стеатогепатит мінімального ступеня активності), супутньої патології органів травлення (патологія біліарного тракту, кишечника, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, хронічні гастрити, хронічний панкреатит), характеру та ступеня метаболічних розладів (інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, гіперглікемія, порушена толерантність до вуглеводів, дисліпідемія, ожиріння), профілю адипокінів для запобігання прогресуванню печінкової патології, відновлення ліпідного та вуглеводного обміну, підвищення якості життя.

Досягнуті безпосередні та віддалені результати лікування при дотриманні всіх лікарських рекомендацій, за результатами наших досліджень, зберігаються від 6 до 12 міс., тому можна рекомендувати повторне курсове вживання мінеральних вод або бішофіту, або їхнє послідовне використання (залежно від клінічних і метаболічних розладів) 1–2 рази на рік.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, органи травлення, інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, мінеральні води, водний розчин бішофіту, лікування.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Використання мінеральних розведених вод свердловини № 3-К у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні. *Нове Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин*: монографія / К. Д. Бабов, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, І. М. Токар, О. В. Мельник, С. Г. Диба, М. К. Хобзей; за ред. К. Д. Бабова, О. М. Нікіпелової, І. М. Токаря. Дрогобич: Коло, 2012. С. 78–109. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії)*.

2. Ефективність внутрішнього прийому розчину Полтавського бішофіту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування*: монографія / К. Д. Бабов, С. Г. Гуща, О. М. Нікіпелова, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, Л. В. Тихохід, А. Я. Пирогов. Одеса: ПОЛІГРАФ, 2018. С. 84–89. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії)*.

3. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерология*. 2014. № 2 (52). С. 42–45. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

4. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Ефективність внутрішнього курсового прийому водного розчину «Полтавський бішофіт» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 2. С. 23–25. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

5. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Эффективность различных методик бишофитотерапии в немедикаментозном лечении

больных неалкогольной жировой болезнью. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. К., 2014. Вип. 23 (2). С. 94–101. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Медико-біологічна оцінка якості та цінності розведеного розчину природного мінералу бішофіт свердловини № 1 Затуринського родовища, м. Полтава / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Т. І. Малихіна, Н. О. Алексеєнко, С. Г. Гуца. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 3. С. 59–62. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

7. Ефективність внутрішнього застосування мінеральної розведеної води свр. № 3-к Нинівського родовища у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, О. М. Расевич, М. В. Борінг. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2015. № 1. С. 41–44. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

8. Заболотна І. Б. Застосування сульфатних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 32–35.

9. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 484–492.

10. Заболотна І. Б. Нові можливості немедикаментозного лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супровідною артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6. С. 58–65.

11. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016.

№ 6. С. 31–36. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

12. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

13. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, Н. В. Драгомирецька, В. Л. Михайленко. *Art of medicine*. 2018. № 3 (7). С. 186–189. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні експериментальних досліджень, узагальненні результатів, підготовці статті*).

14. Заболотна І. Б. Ефективність мінеральних вод у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. *Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання): 17-та міжнар. наук.-практ. конф. м. Львів, 2018: зб. наук. статей. Львів, 2018. С. 206–209.*

15. Dragomiretska N., Zabolotna I., Gushcha S. Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, N 9. P. 663–670. DOI:10.5281/zenodo.31762. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

16. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Migovich I. I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica*. 2015. Vol. L VII, N 4 (142). P. 253–256. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

17. Заболотная И. Б. Новые возможности коррекции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2015. № 5. С. 20–25.

18. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

19. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. N 5. P. 54–60. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

20. Заболотная И. Б. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием гидрокарбонатных минеральных вод. *Здравоохранение*. 2017. № 12. С. 50–55.

21. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, N 5. P. 983–995. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230>.

22. Заболотная И. Б. Роль минеральных вод в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Modern Science*. 2018. № 2. С. 98–105.

23. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194> (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

24. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 6. P. 452–457. DOI: [http://dx. doi. org/10.5281/zenodo.1889346](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346).

25. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 91733 Україна. № у 2014 02125; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

26. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 110868 Україна. № у 2016 03688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

27. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, коморбідної з серцево-судинними захворюваннями: пат. 113417 Україна. № у 2016 07837; заявл. 15.07.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

28. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Нові можливості немедикаментозної корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи: IV наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Тернопіль, 8–9 жовт. 2014 р. : матеріали. Тернопіль, 2014. С. 45–46. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

29. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову

хворобу печінки. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: 10-та ювіл. південно-українська наук. – практ. конф. м. Одеса, 9 квіт. 2015 р.: тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2015. С. 65–66. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

30. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Малихіна Т. І. Динаміка ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом немедикаментозної терапії. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2017. № 2. С. 114. (Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини: наук. – практ. конф. м. Харків, 2–3 жовт. 2017 р. : матеріали). (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

31. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання гідрокарбонатних мінеральних вод в лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Природні читання 2017: наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Чернівці, 18–21 трав. 2017 р. : матеріали. Чернівці, 2017. С. 97. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

32. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Містобудівне планування і управління прибережними територіями: міжнар. наук. – практ. конф. смт. Сергіївка, Одеська обл., 12–13 жовт. 2017 р. : матеріали. Сергіївка, 2017. С. 27–28.*

33. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Перспективы применения природных лечебных факторов у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2017. № 1/2 (89/90). С. 65. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні: наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Одеса, 26–*

27 трав. 2016 р. : матеріали). *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

34. Заболотна І. Б., Гуша С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого.* г. Одесса, 24–25 мая 2018 г. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

35. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Роль внутрішнього застосування мінеральної води курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації: наук. – практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 140-річчю курорту Моршин. м. Моршин, 27–28 верес. 2018 р. : зб. тез. Моршин, 2018. С. 24–25. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

36. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральної розведеної води свр. № 3-К с. Горішне Стрийського району Львівської області. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* 2012. № 2 (70). С. 47. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

37. Медико-біологічна оцінка якості та цінності підземних вод свердловини № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, П. П. Ганинець, О. В. Сакранич, Ю. В. Макара. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* 2012. № 1 (69). С. 59. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

38. Диференційоване застосування бішофіту у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: метод. рекомендації / укладачі: Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко. К., 2015. 20 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*

39. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Відновлювальне лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з внутрішнім застосуванням водного розчину бішофіту Полтавського родовища: інформ. лист № 146-2015. К., 2015. 4 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

ANNOTATION

Zabolotna I. B. Differentiated methods of restorative treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease on the basis of the use of natural and preformed factors (experimental and clinical study). – Qualifying scientific work printed as a manuscript.

Thesis for obtaining the scientific degree of doctor of medical sciences in specialty 14.01.33 “Medical rehabilitation, physiotherapy and health resort” (22 – Health Protection). – State Establishment “Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of Ukraine”, Odessa, 2019. Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2019.

The dissertation is devoted to the development and scientific substantiation of conceptually new approaches to the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Based on experimental and clinical studies, differentiated approaches to the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease on different stages of the disease with concomitant pathology of the digestive and cardiovascular systems based on the application of natural and preformed factors are substantiated by establishing new scientific data on the nature and specificity of the effects of various composition (sulfate and hydrocarbonate mineral waters) and mineralization (small and medium mineralization) of mineral waters and water solutions of bishofite on course of NAFLD and concomitant diseases and the development of indications for their use.

The influence of water solution of bischofite and mineral waters of different chemical composition and salinity on the structural and functional characteristics of the liver of rats during modeling experimental non-alcoholic fatty liver disease was studied. The results of the research demonstrated that the modeling of NAFLD is characterized by the development of fatty dystrophy of hepatocytes (presence of vacuoles, cytoplasmicity) and inflammatory reactions (accumulation of

lymphocytes, edema), inactivation of reparative processes. At the same time, the activity of the main redox enzymes in the liver tissue weakens in part. The indicated changes occur on the background of abnormalities in the functional state of the liver in the form of a violation of the pigmentary metabolism, pathological changes in the activity of the enzymes of transamination, activity of alkaline phosphatase. It should be noted that an imbalance also occurs in the processes of energy-dependent transmembrane transport, as evidenced by a multidirectional pathological changes in the activity of ATP-ases. At the same time, there is a radical increase in the content of lipid peroxidation products and a decrease in the activity of antioxidant defense, which indicates the activation of processes that cause the destruction of cell membranes and weaken their protection. The foregoing indicates a serious violation of the hepatocytes functioning processes, which explains the accumulation of lipids in them.

Appointment as means of correction of different in composition and salinity mineral water and aqueous solution of bischofite to the rat with the NAFLD model showed a unidirectional positive effect on biochemical and morphological changes in the liver, characterized by a significant decrease or disappearance of lipid vacuoles in hepatocytes, signs of inflammatory reaction and increased activity of the main redox enzymes in the liver tissue. These changes take place against the background of the restoration of the functional state of the liver, namely, the pigment exchange, the processes of transamination, the reduction of alkaline phosphatase, as well as the positive dynamics of the balance of ATP-ases activity, the decrease in the intensity of lipid peroxidation oxidation against the background of increased antioxidant defense activity.

In patients with non-alcoholic fatty liver disease, the effect of internal course administration of aqueous bischofite solution on the clinical course of major and concomitant diseases of the digestive system, lipid and carbohydrate metabolism dynamics, and the level of adipokine has been studied. The positive influence on the clinical course of non-alcoholic fatty liver disease, concomitant biliary and gastroduodenal pathology, irritable bowel syndrome with constipation, restoration

of the lipid profile of the blood, reduction of insulin resistance, first of all, due to reduction of hyperinsulinemia, with a weak influence on carbohydrate tolerance, restriction of the processes of lipid peroxidation. Influence on adipokines profile is not marked.

The influence of mineral waters of various composition and mineralization on the clinical course of the underlying disease, concomitant pathology of the organs of the gastrointestinal tract, functional state of the liver, lipid and carbohydrate metabolism disorders, and the profile of the adipokines have been studied. It is proved that sulfate mineral waters are characterized by high efficiency regarding the leveling of signs of cytolysis and cholestasis in patients with steatohepatitis of minimal activity, the restoration of the lipid spectrum of blood, and the increase of the level of adiponectin. These changes occur on the background of a significant improvement in the clinical course of the underlying disease, concomitant pathology of the biliary system and irritable bowel syndrome with constipation, to a lesser extent, the pancreas. It has been shown that the degree of positive influence on clinical and metabolic effects increases with mineral water mineralization. To a lesser extent, mineral water of this type affects the carbohydrate metabolism.

In contrast, hydrocarbonate mineral water is characterized by high efficacy in terms of leveling signs of insulin resistance due to influence on both basal hyperglycemia and basal hyperinsulinemia, normalization of carbohydrate tolerance, restoration of the lipid blood spectrum, and lowering of leptin level. The above changes are accompanied by an improvement in the clinical course of the underlying disease, concomitant pathology of the esophagogastroduodenal system and the pancreas, to a lesser extent, the biliary system. It has been shown that the severity of clinical and metabolic effects increases with mineralization of mineral water. At the same time, mineralized mineral waters, regardless of composition contribute to a greater loss of body weight.

The results of this thesis prove a necessity of inclusion of sulfate and hydrocarbonate mineral waters of low and high salinity and aqueous solution of

bischofite to the complex of drug-free treatment measures for patients with NAFLD.

In patients with NAFLD, differentiated application of the course of internal intake of aqueous solution of bischofite, mineral water of hydrocarbonate and sulfate types of small and medium mineralization depending on the stage of the underlying disease (steatosis or steatohepatitis of the minimum degree of activity), concomitant pathology of the digestive system (pathology of the biliary tract, intestines, gastro-oesophageal reflux disease, chronic gastritis, chronic pancreatitis), the nature and degree of metabolic disorders (insulin resistance and hyperinsulinemia, hyperglycemia, impaired carbohydrate tolerance, dyslipidemia, obesity), adipokine profile for prevention of liver disease progression, restoring lipid and carbohydrate metabolism, improvement of quality of life.

The achieved direct and long-term results of treatment in compliance with all the medical recommendations according to the results of our research persist from 6 to 12 months, therefore it is recommended to repeatedly apply mineral water or bischofite, or their successive use (depending on clinical and metabolic disorders) 1–2 times a year.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, digestive organs, insulin resistance, atherogenic dyslipidemia, mineral water, bischofite aqueous solution, treatment.

**A LIST OF PUBLICATIONS OF
THE AUTHOR OF THE DISSERTATION**

1. Use of mineral diluted water wells number 3-K in medical practice at internal use / (Babov K. D., Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Tokar I. M., Melnyk O. V., Diba S. G., Khobzey M. K.) // New Niniv mineral water resort of Morshyn: monograph / Edited by Babov K. D., Nikipelova O. M., Tokar I. M. – Drohobych: Colo, 2012. – P. 78–109. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analysis of the data received, writing a chapter of the monograph*).

2. Efficiency of internal intake of Poltava bischofite solution in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Poltava bischofite – biological effect, effectiveness of therapeutic application / Babov K. D., Gushcha S. G., Nikipelova O. M., Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Nasibullin B. A., Tychochid L. V., Pirogov A. Y. – Odesa: POLYGRAPH, 2018. – P. 84–89. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analysis of the data received, writing a chapter of the monograph*).

3. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Izha A. N. New potential of non-drug treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2014. № 2 (52). P. 42–45. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper*).

4. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Izha G. M., Kalinichenko M. V. Effectiveness of internal course application of solution "Poltava bishofite" in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2014. № 2. P. 23–25 (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper*).

5. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Izha A. N. The effectiveness of various bischofite therapy techniques in drug-free treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Collection of scientific works of staff members of NMAPE Edit. 23 (2)., Kyiv, 2014. P. 94–101. (*Personal contribution –*

participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper).

6. Medical and biological evaluation of the quality and value of a dilute solution of natural mineral Byshofit well №1 Zaturinsky deposit, Poltava region / Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Malykhina T. I., Alekseenko N. O., Gushcha S. G. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2014. № 3. С 59–62. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper).*

7. Effectiveness of internal use mineral diluted water well № 3-K Nynivsky deposit in the regenerative treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease / Dragomiretskaya N.V., Zabolotna I. B., Izha G.M., Rasevich O.M., Boring M.V. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2015. № 1. P. 41–44. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper).*

8. Zabolotna I. B. Mineral sulfate water usage in treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2016. № 1/2. P. 32–35.

9. Zabolotnaya I. B. New non-drug technologies in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease with concomitant cardiovascular disease. Journal of Clinical and Experimental Medical Research. 2016. № 4 (4). P. 484–492.

10. Zabolotna I. B. New features of non-drug treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease with concomitant hypertension. Odessa Medical Journal. 2016. № 6. P. 58–65.

11. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B. Izha G. M., Shevchenko N. O. Possibilities of use of alkaline mineral waters in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Modern gastroenterology. 2016. № 6. P. 31–36. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper).*

12. Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite [эп. пецып] / Dragomiretska N., Zabolotna I., Gushcha S. *Jornal of Education, Health and Sport*. 2015; 5 (9): 663–670. ISSN2391-8306. DOI:10.5281/zenodo.31762. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper)*.

13. Zabolotnaya I. B. The new possibilities for the correction of lipid and carbohydrate metabolism in patients presenting with nonalcoholic fatty liver disease. *Russian journal of physiotherapy, balneology and rehabilitation*. 2015. № 5. P. 20–25.

14. Zabolotnaya I. B. The prospects for the application of the natural and preformed therapeutic factors in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2016. № 4 (93). P. 42–48.

15. Nataliya V. Dragomiretskaya, Iruna B. Zabolotnaya, Ivan I. Migovich The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica (Jornal of the Polish Balneology and Physical Medicine Association)*. Tom L VII, № 4 (142). 2015. October-december. P. 253–256. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper)*.

16. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? / Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. № 5. P. 54–60. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper)*.

17. Zabolotnaya I. B. Management of patients with non-alcoholic fatty liver disease using hydrocarbonate mineral waters. *Healthcare*. 2017. № 12. P. 50–55.

18. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of Education, Health and*

Sport. 2017; 7(5): 983-995. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230>.

19. Zabolotna I. B., Dragomiretska N. V., Mikhailenko V. L. Prospects for the use of mineral waters of different composition and mineralization in the rehabilitative treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Actual problems of transport medicine. 2018. № 1 (51). P. 72–84. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper*).

20. Zabolotna I. B. Efficiency of mineral waters in the complex therapy of nonalcoholic fatty liver disease. Materials of the 17th international scientific and practical conference “Resources of the natural waters of the Carpathian region (Problems of protection and rational use)”, collection of scientific articles (Lviv, 2018). C. 206-209.

21. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatal disease liver. Journal of Education, Health and Sport. 2018;8(6):452-457. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346>.

22. Zabolotnaya I. B. The role of mineral water in the complex treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Modern Science – Praha. – Czech Republic. 2018. № 2. P. 98–105.

23. Zabolotna Irina B., Gushcha Sergey G., Mikhailenko Vladimir L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). Balneo Research Journal. 2018. Vol. 9, N 3 P. 270-276; DOI <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194> (*Personal contribution – participated in conducting experimental and clinical studies, analysis of received data, writing an article*).

24. Experimental rationale of the use of mineral waters of Morshyn resort in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease / Zabolotna I. B., Nasibullin B. A., Gushcha S. G., Dragomiretska N. V., Mikhailenko V. L. Art of medicine 2018. № 3 (7). P. 186–189. (*Personal contribution – participated in the*

planning of the experiment, the synthesis of the results and the preparation of the article).

25. Dragomiretska N. V. (UA); Zabolotna I. B. (UA) Method for treating non-alcoholic fatty liver; (11) 91733UA; (21) u 2014 02125; (22) 03.03.2014; (46)10.07.2014, bul. № 13. *(Personal contribution – participated in patent search, clinical studies, processing results, preparing of a patent).*

26. Dragomiretska N. V. (UA); Zabolotna I. B. (UA) Method of correction of insulin resistance in patients with non-alcohol fatal disease liver; (11) 110868 UA; (21) u 2016 03688; (22) 07.04.2016; (46) 25.10.2016, bul. № 20. *(Personal contribution – participated in patent search, clinical studies, processing results, preparing of a patent).*

27. Dragomiretska N. V. (UA); Zabolotna I. B. (UA) Method of treatment of patients with non-alcohol diseases with combining liver with serious diseases; (11) 113417 UA; (21) u 2016 07837; (22) 07.04.2016; (46) 25.01.2017, bul. № 2. *(Personal contribution – participated in patent search, clinical studies, processing results, preparing of a patent).*

28. New possibilities of non-medicated correction of insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Izha G. M., Kalinichenko M. V. Resorts: achievement of modern restorative medicine and prospects: materials of IV scientific-practical conference with international participation, October 8–9, 2014, Sanatorium “Medobory” (Ternopil)., P. 45–46. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data received, writing abstracts).*

29. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Izha G. M. Possibilities of use of mineral waters in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease / Higher school in solving the problems of internal medicine. 10th anniversary south-ukrainian scientific and practical conference. Abstracts, April 9, 2015, Odessa. – Odessa: Odessa State Medical University, 2015. P. 65–66. *(Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data received, writing abstracts).*

30. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B. The dynamics of lipid and carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease under the influence of non-drug therapy / Materials of the scientific and practical conference "Achievements of the chair of physiotherapy, health resorts and regenerative medicine and its role in the development and development of rehabilitation medicine" (2–3 October, Kharkiv, 2017); The East Europe Journal of Internal and Family Medicine. 2017. № 2. P. 114. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data received, writing abstracts*).

31. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Izha G. M. Possibilities of use of hydrocarbonate mineral waters in the treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease / Materials of scientific and practical conference with international participation "Natural readings 2017" (Chernivtsi, May 18–21, 2017). P. 97. (*Personal contribution – participated in conducting of clinical researches, analysis of received data, writing abstracts*).

32. Zabolotnaya I. B. New non-drug technologies in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease with concomitant ischemic heart disease / Materials of the international scientific and practical conference "Urban planning and coastal management" (October 12–13, 2017, Sergievka, Odesa region). Pp. 27–28.

33. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Izha A. N. Prospects of the application of natural therapeutic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Materials of the scientific and practical conference with international participation "Actual questions of restorative treatment in the conditions of transformation of the health care system in Ukraine" (May 26-27, 2017, Odesa, Sanatorium "White Akatsiya"). Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy, 2017, № 1–2 (89–90). P. 65. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data received, writing abstracts*).

34. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. Concerning the possibility of reducing the cardiometabolic risk in patients with non-alcoholic fatty

liver disease. Do you always need medications? XVIIth reading V. V. Podvysotsky. Bulletin of materials of the scientific conference (May 24-25, 2018). – Odessa: Ukrainian Research Institute of Transport Medicine, 2018. P. 89-91. (*Personal contribution – participated in carrying out clinical researches, analysis of received data, writing abstracts*).

35. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B. The role of internal use of mineral water in the resort of Morshyn in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Abstracts of scientific and practical conference with international participation “Medical rehabilitation in sanatorium and resort institutions of Ukraine. New technologies for the rehabilitation of patients at European resorts. Modern requirements in the organization of spa complexes at resorts and the experience of using SPA procedures in medical rehabilitation. Dedicated to the 140th anniversary of the Morshyn resort.” – September 27–28, m. Morshyn. – P. 24–25. (*Personal contribution – participated in carrying out clinical researches, analysis of received data, writing abstracts*).

36. Medico-biological assessment of the quality and value of underground water wells number 9-P with. Solochin of the Svalyava district of the Transcarpathian region / Dragomiretskaya N. V., Zabolotna I. B., Ganinets P. P., Sakranich O. V., Makara Y. V. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2012. № 1 (69). P. 59. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper*).

37. Dragomiretskaya N. V., Zabolotna I. B. Medico-biological assessment of the quality and value of mineral water diluted by water. № 3-K of the village of Gorynne of the Stryi district of the Lviv region. Medical Rehabilitation, Balneology, Physiotherapy. 2012. № 2 (70). P. 47. (*Personal contribution – participated in conducting clinical studies, analyzing the data obtained, writing a paper*).

38. Methodical recommendations: Differentiated use of bischofite in the rehabilitation treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Compilers: Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Izha G. M., Kalinichenko M. V.

– K., 2015, 20 p. (*Personal contribution – participated in carrying out clinical researches, analysis of received data, writing abstracts*).

39. Restorative treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease with internal use of aqueous solution of bishofit of the Poltava deposit / Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B. // Informational letter, № 146., 2015. K., 2015. 4 p. (*Personal contribution – participated in carrying out clinical researches, analysis of received data, writing abstracts*).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	33
ВСТУП	35
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	45
1.1 Сучасні уявлення про епідеміологію, етіологію, патогенез та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки	45
1.2 Лікування неалкогольної жирової хвороби печінки за допомогою природних та преформованих фізичних чинників	77
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ, МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ.....	92
2.1 Загальна методологія дослідження	92
2.2 Матеріали, методи дослідження та корекції експериментального етапу дослідження	94
2.3 Матеріали і методи дослідження клінічного етапу дослідження	99
2.4 Методи лікування.....	105
2.5 Критерії ефективності проведеного лікування	108
2.6 Статистична обробка отриманих результатів	114
РОЗДІЛ 3 КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ТВАРИН ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРИРОДНИМИ ТА ПРЕФОРМОВАНИМИ ЧИННИКАМИ.....	115
3.1 Динаміка основних показників метаболізму під впливом природних та преформованих чинників у тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки	115
3.1.1 Оцінка стану метаболізму в організмі піддослідних щурів при моделюванні неалкогольної жирової хвороби печінки	115

3.1.2 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково водний розчин бішофіту	117
3.1.3 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л) Нинівського родовища Львівської області.....	119
3.1.4 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5–7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області.....	121
3.1.5 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»).....	124
3.1.6 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»).....	126
3.2 Динаміка основних показників структурно-функціонального стану печінки під впливом природних та преформованих чинників у тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки.....	128
3.2.1 Структурно-функціональна характеристика печінки здорових щурів	128
3.2.2 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки.....	130

3.2.3 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково водний розчин бішофіту	132
3.2.4 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л) Нинівського родовища Львівської області	133
3.2.5 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5—7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області	135
3.2.6 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»)	136
3.2.7 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»)	138
РОЗДІЛ 4 ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ	143
4.1 Характеристика клінічного перебігу захворювання в хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки	143
4.2 Характеристика біохімічного дослідження	147
4.3 Характеристика вуглеводного обміну	149

	29
4.4 Стан профілю цитокінів	152
4.5 Характеристика сонографічних показників	153
4.6 Стан серцево-судинної системи за даними ЕКГ та добового моніторування ЕКГ та АТ	154
4.7 Характеристика якості життя.....	156
РОЗДІЛ 5 ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	
5.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань	160
5.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	165
5.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	168
5.4 Динаміка рівня цитокінів	170
5.5 Динаміка сонографічних показників	171
5.6 Динаміка ЕКГ, АТ та добового моніторування АД та ЕКГ	171
РОЗДІЛ 6 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ ВОДНОГО РОЗЧИНУ БІШОФІТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	
6.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань	175
6.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	181
6.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	184
6.4 Динаміка рівня цитокінів	186
6.5 Динаміка сонографічних показників	186
6.6 Динаміка ЕКГ, АТ та добового моніторування АД та ЕКГ	187

РОЗДІЛ 7 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ СУЛЬФАТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ.....	195
7.1 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому сульфатної мінеральної розведеної води свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3-4 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки	195
7.1.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань	195
7.1.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	199
7.1.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	201
7.1.4 Динаміка рівня цитокінів	203
7.1.5 Динаміка сонографічних показників	204
7.2 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому сульфатної мінеральної розведеної води свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5-7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.....	206
7.2.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань.....	206
7.2.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	209
7.2.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	212
7.2.4 Динаміка рівня цитокінів	214
7.2.5 Динаміка сонографічних показників	215

РОЗДІЛ 8 ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ ЛУЖНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ	220
8.1 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.....	220
8.1.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань	220
8.1.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	224
8.1.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	226
8.1.4 Динаміка рівня цитокінів	228
8.1.5 Динаміка сонографічних показників	229
8.2 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки	231
8.2.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань.....	231
8.2.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові	235
8.2.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю	237
8.2.4 Динаміка рівня цитокінів	239
8.2.5 Динаміка сонографічних показників	240

РОЗДІЛ 9 ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСОВАНИХ МЕТОДІВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ.....	245
9.1 Безпосередні результати.....	245
9.1.1 Порівняльна ефективність застосованих засобів корекції неалкогольної жирової хвороби печінки в експерименті	245
9.1.2 Порівняльна ефективність застосованих методів відновлювального лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки	247
9.2 Віддалені результати	263
РОЗДІЛ 10 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	269
ВИСНОВКИ.....	295
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	300
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	303
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	354
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ.....	362
ДОДАТОК В. АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ	364

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	— артеріальна гіпертензія
АО	— абдомінальне ожиріння
АОС	— антиоксидантна система
АТ	— артеріальний тиск
ВЖК	— вільні жирні кислоти
ВЯЖ	— висока якість життя
ГГТП	— гаммаглутамілтранспептидаза
ГЕРХ	— гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба
ДАТ	— діастолічний артеріальний тиск
ДМ АТ	— добове моніторування артеріального тиску
ДМ ЕКГ	— добове моніторування електрокардіограми
ДСО	— дисфункція сфінктера Одді
ЕД	— ендотеліальна дисфункція
ЕКГ	— електрокардіограма
ЖМ	— жовчний міхур
ЗХ	— загальний холестерин
ІІ	— інтерлейкін
ІР	— інсулінорезистентність
ІХС	— ішемічна хвороба серця
КА	— коефіцієнт атерогенності
ЛПВЩ	— ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	— ліпопротеїди низької щільності
МВ	— мінеральна вода
МДА	— малоновий діальдегід
МРВ	— мінеральна розведена вода
МС	— метаболічний синдром
НАЖХП	— неалкогольна жирова хвороба печінки
НАСГ	— неалкогольний стеатогепатит

НЯЖ	— низька якість життя
ПОЛ	— перекисне окиснення ліпідів
ПТГ	— порушена толерантність до глюкози
САТ	— систолічний артеріальний тиск
СПК	— синдром подразненого кишечника
ССЗ	— серцево-судинні захворювання
ССР	— серцево-судинний ризик
ТГ	— тригліцериди
ХНХ	— хронічний некалькульозний холецистит
ШКТ	— шлунково-кишковий тракт
ЯЖ	— якість життя

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. В даний час неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є одним з найпоширеніших захворювань в гепатології, що призводить до погіршення якості життя, інвалідизації хворих та смертності. У першу чергу, це обумовлено високим ризиком прогресування НАЖХП з розвитком неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми [5, 16, 18, 45].

Згідно з результатами останнього метааналізу, (86 клінічних досліджень в 22 країнах світу) частота НАЖХП в загальній популяції становить 25,24 %, сягаючи максимальних значень серед населення західних, економічно розвинених країн [246]. При цьому передбачається, що до 2030 р. НАЖХП стане основною причиною трансплантації печінки в розвинених країнах [377].

Перебіг НАЖХП тісно асоційований з інсулінорезистентністю (ІР), ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, порушенням секреції адипоцитокінів [11, 17, 44, 368, 376], тобто компонентами метаболічного синдрому. Ряд дослідників рекомендують вважати НАЖХП його печінковою маніфестацією [51, 103, 113, 361].

У Фрамингемському дослідженні, дослідженнях PROCAM и ATR III показане, що ризик виникнення серцево-судинних захворювань (ССЗ) впродовж 10 років вірогідно вищий у хворих на НАЖХП у порівнянні зі здоровими. При цьому зроблено висновок про те, що НАЖХП слугує предиктором серцево-судинних захворювань незалежно від інших факторів ризику, підвищуючи ризик їх розвитку в 3,5–7 разів та визначає перебіг ССЗ в більшій мірі, ніж перебіг захворювань печінки [71, 76, 203, 321, 384, 409].

Аналіз смертності хворих на НАЖХП визначив три основні причини: серцево-судинні події (13–38 %), злоякісні новоутворення (6–28 %) та патологія печінки (2,8–19,0 %) [124, 130, 156]. Тобто, незважаючи на те, що

НАЖХП у своєму розвитку прогресує до цирозу печінки, провідною причиною смерті цієї групи хворих є серцево-судинні захворювання [182, 193].

Також наявність НАЖХП у 2 рази збільшує ризик розвитку цукрового діабету II типу [153, 159, 167].

В даний час лікувальних рекомендацій по веденню хворих на НАЖХП, які ґрунтуються на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях немає [156]. Згідно Американських та Європейських рекомендацій, стратегія лікування спрямована на усунення чинників ризику прогресування захворювання, фармакологічну корекцію інсулінорезистентності та дисліпідемії, застосування лікарських засобів з антиоксидантним ефектом [333]. Все це створює ризик поліпрагмазії, розвитку побічних та алергічних реакцій, не завжди задовольняє своєю ефективністю, в тому числі завдяки певній рефрактерності до терапії, що робить актуальним пошук нових немедикаментозних технологій лікування і профілактики прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

На жаль, у сучасній літературі майже не розглядаються можливості застосування природних та преформованих фізичних чинників у лікуванні хворих даної категорії, незважаючи на великий український досвід їх застосування у лікуванні захворювань травної системи та порушень обміну речовин [53, 65, 141, 165]. Адже відомо, що для природних та преформованих фізичних чинників характерна саногенетична, превентивна та плейотропна спрямованість впливу, спроможність надавати модифікуючої дії на процеси гормональної регуляції обміну вуглеводів та ліпідів [109, 166].

Саме тому, залучення природних і преформованих чинників до комплексного лікування даної категорії хворих може бути одним зі шляхів підвищення ефективності терапії, уникаючи при цьому небажаних ефектів медикаментозного лікування.

Все вищевказане визначило актуальність теми і слугувало підставою для проведення досліджень в цьому напрямку. В якості базису робочої концепції

даного наукового дослідження прийнято запропонований диференційований підхід до лікування неалкогольної жирової хвороби печінки залежно від стадії захворювання (стеатоз чи стеатогепатит мінімального ступеня активності), метаболічних порушень (інсулінорезистентність, гіперглікемія, гіперінсулінемія, порушення толерантності до вуглеводів, дисліпідемія, ожиріння), супутніх захворювань органів травлення (патологія біліарної системи та кишечника, кислотозалежні захворювання) на основі застосування різних за складом та мінералізацією мінеральних вод (МВ) та водного розчину бішофіту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках НДР ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України»: «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Здобувач був виконавцем багатьох фрагментів вказаної теми.

Метою роботи є підвищення ефективності лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки шляхом розробки та наукового обґрунтування нових, диференційованих підходів на основі внутрішнього застосування різних за складом та мінералізацією мінеральних вод та водного розчину бішофіту.

Завдання дослідження:

1. Оцінити патогенетичні механізми формування експериментальної моделі неалкогольної жирової хвороби печінки у піддослідних тварин і обґрунтувати можливість корекції виявлених розладів природними і преформованими чинниками в експерименті.

2. Вивчити ефективність застосування дієтичного харчування та режиму дозованих фізичних навантажень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

3. Вивчити ефективність внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту Полтавського родовища у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

4. Вивчити ефективність застосування внутрішнього курсового прийому мінеральної води свр. № 3-К (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва) малої мінералізації (розведення 3–4 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

5. Вивчити ефективність застосування внутрішнього курсового прийому мінеральної води свр. № 3-К (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва) середньої мінералізації (розведення 6,5–7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

6. Вивчити ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (мінеральна вода «Лужанська») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

7. Вивчити ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (мінеральна вода «Поляна Квасова») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою патологією органів травлення.

8. На підставі порівняльної ефективності безпосередніх та віддалених результатів дослідження розробити диференційовані показання до внутрішнього застосування різних за складом (сульфатні та гідрокарбонатні) та мінералізацією (мала та середня мінералізація) мінеральних вод та водного розчину бішофіту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від стадії захворювання, метаболічних розладів, супутньої патології.

Об'єкт дослідження: неалкогольна жирова хвороба печінки.

Предмет дослідження: перебіг НАЖХП та супутньої патології, вплив різних за складом та мінералізацією лікувальних мінеральних вод та водного розчину бішофіту на перебіг НАЖХП на різних стадіях захворювання та супутню патологію, функціональний стан печінки, показники вуглеводного та ліпідного обміну, профіль адипокінів.

Методи дослідження: експериментальні (біохімічні, морфологічні та гістіоензиматичні) – для комплексної оцінки стану основних параметрів гомеостазу при моделюванні НАЖХП у тварин та можливості їхньої корекції природними та преформованими чинниками; клінічні (опитування, об'єктивний огляд, анкетування), біохімічні, імуноферментні (для оцінки стану метаболічних процесів, функціонального стану печінки, профілю цитокінів), сонографічні – для оцінки стану гепатобіліарної системи; статистичні – для підтвердження достовірності отриманих цифрових даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше розроблена та науково обґрунтована концепція нових підходів до лікування хворих на НАЖХП на основі диференційованого застосування природних та преформованих чинників для підвищення ефективності лікування та запобігання прогресуванню захворювання.

Вперше вивчено характер впливу водного розчину бішофіту та специфічність дії мінеральних вод залежно від хімічного складу та мінералізації при їхньому внутрішньому курсовому застосуванні щодо біохімічних та морфологічних характеристик печінки у щурів з експериментальною НАЖХП. Продемонстрований односпрямований позитивний вплив МВ та водного розчину бішофіту щодо зменшення ознак ліпідної дистрофії та запалення на тлі відновлення функціонального стану печінки і балансу активності АТФаз, зменшення інтенсивності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) на тлі підвищення активності каталази еритроцитів. Отримані дані обґрунтували можливість використання цих лікувальних чинників у хворих на НАЖХП.

Вперше у хворих на НАЖХП вивчено вплив внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту на клінічний перебіг основного та супутніх захворювань органів травлення, динаміку ліпідного та вуглеводного обміну, профіль адипокінів. Встановлена позитивна динаміка клінічних ознак патологічного процесу, відновлення ліпідного спектра крові, зниження інсулінорезистентності та гіперінсулінемії (Патент України № 113417, Патент України № 91733).

Вперше вивчено характер та специфічність дії різних за складом та мінералізацією МВ на функціональний стан печінки, порушення ліпідного та вуглеводного обміну, профіль адипокінів у хворих на НАЖХП. Доведено, що сульфатним мінеральним водам притаманна висока ефективність щодо усунення ознак цитолізу та холестазу, відновлення ліпідного спектра крові, підвищення рівня адипонектину. На відміну від цього, для гідрокарбонатних мінеральних вод характерна висока ефективність щодо зменшення ознак інсулінорезистентності та, особливо, гіперінсулінемії, нормалізації толерантності до вуглеводів, зниження рівня лептину (Патент України № 110868). Встановлено, що вираженість клінічних та метаболічних ефектів зростає з підвищенням мінералізації мінеральної води.

Вперше у хворих на НАЖХП запропоновано диференційоване застосування водного розчину бішофіту, мінеральних вод гідрокарбонатного та сульфатного типів малої та середньої мінералізації залежно від стадії основного захворювання (стеатоз або стеатогепатит мінімального ступеня активності), супутньої патології органів травлення (патологія біліарного тракту, кишечнику, кислотозалежні захворювання), характеру та ступеня метаболічних розладів (інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, гіперглікемія, порушена толерантність до вуглеводів, дисліпідемія, ожиріння), профілю адипокінів для підвищення ефективності лікування, запобігання прогресуванню печінкової патології, відновлення ліпідного та вуглеводного обміну, підвищення якості життя.

Практичне значення отриманих результатів. Хворі на НАЖХП на стадії стеатозу та, особливо, стеатогепатиту є групою ризику щодо прогресування не тільки патології печінки, а і розвитку та прогресування метаболічного синдрому, серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2 типу, для перебігу яких характерним є взаємовплив й взаємообтяження. Це зумовлює необхідність активного виявлення пацієнтів з НАЖХП та постійного гастроентерологічного супроводу для проведення тривалого комплексного лікування.

Проведені дослідження дозволили внести нові науково обґрунтовані дані та доповнити уявлення щодо лікування хворих на НАЖХП, а їхні результати відображено у методичних рекомендаціях та інформаційному листі.

Результати даного дисертаційного дослідження обґрунтовують включення сульфатних і гідрокарбонатних мінеральних вод малої та середньої мінералізації та водного розчину бішофіту до комплексу немедикаментозних заходів щодо лікування хворих на НАЖХП.

Результати цієї дисертаційної роботи можуть бути використані у комплексному лікуванні хворих на НАЖХП на амбулаторному та санаторно-курортному етапах з метою підвищення ефективності терапії, запобігання прогресуванню основного захворювання, нормалізації метаболічних розладів, та, відповідно, корекції окремих чинників кардіоваскулярного ризику, скорочення термінів лікування та підвищення якості життя хворих.

Отримані результати впроваджено в лікувальний процес в Одеській, Чернігівській, Черкаській, Миколаївській обласних клінічних лікарнях, Центрі медичного забезпечення УМВС України в Херсонській області, поліклініці ДУ «Український НДІ МР та К МОЗ України» (м. Одеса), клінічних санаторіях ім. М. Горького, «Аркадія» «Біла Акація» (м. Одеса), «Карпати» (Закарпатська обл.), лікувально-діагностичному центрі ТОВ

«Каскад» (Закарпатська обл.), ДП «Клінічний санаторій “Курорт Берізівські мінеральні води”» (Харківська обл.), санаторії «Ніва» (м. Бердянськ), ДП СКК «Моршинкурорт» (м. Моршин), ДП «Санаторно-курортний лікувальний центр “Шкло”» (Львівська обл.), бальнеологічному санаторії «Брусниця» (Чернівецька обл.). Матеріали дисертації застосовуються в навчальному процесі на кафедрі реабілітаційної медицини Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором разом з науковим консультантом визначено напрям досліджень, сформульовані мета і завдання дослідження. Автором самостійно проаналізована література, проведений інформаційний пошук за темою дослідження, опрацьована програма досліджень, проведені всі клінічні та експериментальні спостереження та статистична обробка їхніх результатів. Лабораторні та інструментальні методи дослідження проведені разом зі спеціалістами відповідного профілю. Опрацювання, аналіз та інтерпретація отриманих результатів, наукових положень і висновків, визначення практичних рекомендацій виконані автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю «V з'їзд ГО “Українська Гастроентерологічна Асоціація”» (м. Дніпро, 2012)», засіданні Одеського осередку Всеукраїнської гастроентерологічної асоціації (Одеса, 2014), IV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи» (м. Тернопіль, 2014), X ювілейній південно-українській науково-практичній конференції «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2015), науково-практичній конференції «Інновації та доказова медицина» (м. Одеса, 2016), науково-практичній конференції «Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини» (м. Харків, 2017), науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Природні читання 2017» (м. Чернівці, 2017), XV науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні» (м. Одеса, 2017), міжнародній науково-практичній конференції «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt Сергіївка, Одеська обл., 2017), XVII читаннях ім. В. В. Підвисоцького (м. Одеса, 2018), XVI Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні технології реабілітації в різних моделях організації охорони здоров'я» (м. Одеса, 2018), науково-практичній конференції «Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин» (м. Моршин, 2018), XVII Міжнародній науково-практичній конференції «Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання)» (м. Львів, 2018).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 39 друкованих праць, з них 22 статті (10 одноосібних), з яких 12 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, 10 статей у наукових виданнях інших країн (1 стаття – у зарубіжному виданні, індексованому в наукометричній базі SCOPUS), 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій, 1 методичні рекомендації, виданий 1 інформаційний лист, написані 2 глави у монографіях, отримано 3 патенти України на корисну модель.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 395 сторінках принтерного тексту, ілюстрована 22 рисунками, містить 57 таблиць. Складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділу матеріалів і методів дослідження та опису методик лікування, 6 розділів власних досліджень, порівняльної

ефективності безпосередніх і віддалених результатів лікування, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (442 джерела, з яких 146 – латиницею) та додатків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасні уявлення про епідеміологію, етіологію, патогенез та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки

Останнім часом проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) привертає увагу багатьох вчених та клініцистів, що обумовлено ростом розповсюженості та вдосконаленням діагностики даної патології у популяції [208, 296, 298, 403].

Неалкогольна жирова хвороба печінки являє собою спектр печінкових розладів, що включає простий стеатоз різного ступеня, неалкогольний стеатогепатит та цироз печінки [202].

Особливістю даного захворювання є відсутність до останнього часу його визнання як окремої нозологічної одиниці, і тому гіподіагностикою. Це пов'язане з неспецифічністю проявів НАЖХП, високою частотою латентного перебігу, «непомітним» формуванням цирозу печінки [206, 282].

Актуальність проблеми НАЖХП обґрунтована тим, що це захворювання ще 10 – 15 років тому вважалось доброякісним. Але дослідження останніх років продемонстрували можливість прогресуючого перебігу з розвитком запальних та некротичних змін аж до цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми (ГКЦ). При невчасній діагностиці та відсутності адекватної терапії, за даними різних авторів, прогресування патологічного процесу до стеатогепатиту спостерігається у 12–14 %, до вираженого фіброзу – в 5–10 %, безпосередньо в цироз печінки – у 13–25 % випадків [127, 178, 280, 303, 312, 420].

Неалкогольний стеатогепатит – міжнародне визнаний термін, що визначає самостійну нозологічну форму хронічного дифузного захворювання

печінки, яке характеризується жировою дистрофією, метаболічними порушеннями, запаленням та ушкодженням гепатоцитів [15, 31, 420].

В даний час НАЖХП розглядається як ряд стадій захворювання, що протікають послідовно [20, 379]:

- жирова дистрофія печінки (стеатоз);
- жирова дистрофія з запаленням і пошкодженням гепатоцитів – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ);
- прогресування стеатогепатиту з розвитком фіброзу і можливістю прогресування з виходом в цироз та рак печінки.

Епідеміологія Нині НАЖХП суттєво змінила сучасні уявлення про етіологічну структуру хронічних дифузних захворювань печінки. Ця патологія відрізняється великою розповсюдженістю: у країнах Західної Європи та США вона виявляється у 30–40 % дорослого працездатного населення, а в країнах Азії – у 15 % дорослого населення [142, 308].

В Росії, згідно першого популяційного дослідження DIREG 1, проведеного у 2007 році, розповсюдженість НАЖХП становила 27 %, а згідно дослідженню DIREG 2 (2014 р.) – вже 37,1 %, отже приріст за 7 років склав 10 % [73].

У США 2–3 % усіх трансплантацій печінки здійснюється у хворих на НАСГ на стадії декомпенсованого ЦП. При цьому 60–80 % усіх криптогенних цирозів – це цирози печінки, що є наслідком НАСГ [355, 420].

В рамках дослідження, результати якого опубліковані в журналі *Hepatology*, була розроблена модель оцінки прогресування НАЖХП. Захворюваність на НАЖХП ґрунтується на історичних і прогнозованих змінах поширеності ожиріння та цукрового діабету 2-го типу серед дорослого населення. Прогнозовані зміни в показниках розвитку цирозу печінки, пов'язаного з НАЖХП, прогресуючих захворювань печінки і пов'язана з ними смертність, були оцінені до 2030 року.

За результатами аналізу, очікується, що поширеність випадків НАЖХП зросте на 21 % з 83,1 млн (30 % серед людей старше 15 років і 25,8 % серед

усіх вікових груп) в 2015 році до 100,9 млн (33,5 і 28,4 % відповідно) в 2030-му. У той же час кількість випадків НАСГ збільшиться на 63 % – з 16,5 до 27 млн.

Кількість пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки зросте на 160 %, приблизно з 3,3 млн до 7,9 млн до 2030 року. Захворюваність декомпенсованим цирозом печінки збільшиться на 168 %, в той час як частота ГЦК – на 137 %.

Відзначається, що зростання показників смертності від захворювань печінки складе 178 %, за оцінками, 78,3 тис. в 2030 році.

При збереженні високих показників поширеності ожиріння і діабету 2-го типу у дорослих людей, а також з урахуванням старіння населення, захворюваність і смертність від НАЖХП буде збільшуватися в США. Дослідники вважають, що для зменшення тягаря хвороби необхідні стратегії уповільнення зростання випадків захворювань, а також поліпшення терапевтичних можливостей [348].

Дослідження, проведені в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні свідчать про зростаючу поширеність європейського характеру харчування, популяризація фаст-фуду, зменшення в раціоні рослинної їжі, збільшення вживання м'ясних продуктів і жирів в 7 разів, що, на думку авторів, обумовлює збільшення поширеності НАЖХП. При цьому наголошується, що все частіше дана патологія виступає в якості причини летальності [304].

Подальше зростання НАЖХП виявляється у всіх расових та етнічних групах країн світу, наслідком чого є збільшення печінкової та серцево-судинної захворюваності та смертності. Так, аналіз смертності хворих на НАЖХП визначив три основні причини: серцево-судинні події (13–38 %), злоякісні новоутворення (6–28 %) та патологія печінки (2,8–19,0 %) [124, 130, 156].

Особливу тривогу викликають дані щодо розповсюдженості НАЖХП у дітей, що складає за даними різних авторів, від 3 до 25 %. Так, у США нині НАЖХП являє собою провідну причину хронічних захворювань печінки у

дітей та підлітків, що насамперед, пов'язане з 2–3-кратним зростанням частоти ожиріння. При цьому ризик розвитку цирозу та серцево-судинної патології, а відповідно, і смертності, зростає [296].

До традиційних факторів ризику розвитку НАЖХП відносять: вживання висококалорійної їжі, малорухомий спосіб життя, ожиріння за вісцеральним типом розподілу жиру, ЦД 2 типу, атерогенну дісліпідемію.

З'являється все більше доказів того, що НАЖБП – мультисистемне захворювання, що підвищує ризик розвитку не тільки цукрового діабету 2 типу та серцево-судинної патології, а й остеопорозу, гіпогонадізму, гіпотиреозу, синдрому полікістозних яєчників тощо [143, 175].

Патогенез НАЖХП пов'язаний з інсулінорезистентністю, абдомінальним ожирінням (АО), атерогенною дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, ендотеліальною дисфункцією, порушенням секреції адипокінів, тобто компонентами метаболічного синдрому (МС).

Останніми роками пропонується внести НАЖХП як новий компонент у склад МС, а експертами Національного Інституту Здоров'я США НАЖХП вже визнана шостим критерієм МС та одним з головних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) та їх ускладнень [296, 328, 389, 403, 411]. Дослідженнями російських вчених [73, 103, 113] також показано, що у хворих на МС та абдомінальне ожиріння НАЖХП реєструється у 100 % випадків, а НАСГ зустрічається у 37,5–41,7 % осіб, що дозволяє розглядати НАЖХП як обов'язковий компонент МС.

Інсулінорезистентність представляє собою зниження чутливості рецепторів до інсуліну, який виробляється в нормальній або навіть підвищеній кількості. Це глибокий патофізіологічний дефект, який запускає каскад патологічних реакцій і призводить до формування цілого комплексу метаболічних порушень і захворювань.

При нормальній інсуліночутливості тканин відбувається адекватна реалізація основних фізіологічних ефектів інсуліну – регуляція рівня глікемії,

глюконеогенез, ліпогенез та ліполіз, контроль голоду та почуття насичення тощо.

За умов ІР збільшується активність ліполізу у жировій тканині, що сприяє підвищенню рівня циркулюючих ВЖК. Останні захоплюються печінкою як джерела енергії. У результаті кількість жирних кислот у цитоплазмі гепатоцитів різко зростає, формується жирова дистрофія гепатоцитів. Жирні кислоти «перевантажують» систему β -окислення в мітохондріях гепатоцитів, призводячи до їх накопичення в печінці, що порушує передачу інсуліну в гепатоцити [209, 363].

У людей відзначений чіткий взаємозв'язок між накопиченням жиру в печінці та загальною ІР в організмі. Стеатоз печінки корелює з ІР незалежно від маси вісцеральної жирової тканини, основного регулятора як печінкового стеатозу, так і ІР [4, 75, 361].

Печінкова ІР знижує синтез глікогену та активізує глікогеноліз і глюконеогенез [208, 362], що може бути пов'язано з недостатністю інсулінстимульованого тирозинфосфорильованого субстрату I та II рецепторів інсуліну.

ІР жирової тканини характеризується резистентністю до антиліполітичної дії інсуліну, що призводить до накопичення ВЖК і гліцерину, які виділяються в портальний кровотік, надходять у печінку та стають джерелом формування атерогенних ЛПНЩ [28, 361].

Отже, з розвитком стеатозу печінки формується замкнуте коло: з одного боку, гіперінсулінемія, яка викликана інсулінорезистентністю, сприяє підвищеному синтезу, концентрації в крові та накопиченню у печінці ВЖК, тим самим пригнічуючи цикл β -окислення жирних кислот та призводячи до підвищеного утворення ЛПДНЩ та активних форм кисню, які викликають розвиток окисного стресу та підвищення ПОЛ [134, 363].

З іншого боку, печінка не може повністю інактивувати інсулін, оскільки знаходиться у стані жирової дистрофії. А це в свою чергу знову ж таки призводить до гіперінсулінемії з підтримкою ІР та гіперглікемії [30].

Інсулінорезистентність може бути як причиною, так і наслідком НАЖХП. Тобто це така логічна, можна сказати, дилема: «що було раніше – курка чи яйце». В межах теорії ліпотоксичності інсулінорезистентність служить першопричиною розвитку НАЖХП саме за рахунок надходження в печінку великої кількості вільних жирних кислот [239]. У той же час, НАЖХП може викликати, але частіше вона підсилює і потенціює інсулінорезистентність за рахунок патології інсулінового рецептора, і не тільки його, а й інших ланцюгів складної системи передачі сигналів інсуліну [19, 31].

Відомо, що рецептор до інсуліну складається з двох субодиниць: α – субодиниця реагує з інсуліном поза клітиною, і β -субодиниця, яка вже пов'язана з вторинними месенджерами, субстратами інсулінового рецептора 1-го і 2-го типу. Рецептором до інсуліну є тирозинкіназа. За допомогою аутофосфорилування активуються різні шляхи, зокрема, шлях PI-3-K (фосфоінозитол-3-киназа), за рахунок якої і відбувається транспорт глюкози всередину клітини, так як повертається в свій активний робочий стан транспортер глюкози GLUT4. При вісцеральному ожирінні за рахунок активного ліполізу вільних жирних кислот і прозапальних цитокінів, зокрема, TNF- α , здійснюється вплив на субстрати інсулінового рецептора і тим самим блокується шлях PI-3-K, в результаті чого блокуються шляхи попадання глюкози в клітину [291]. У такий спосіб і розвивається інсулінорезистентність, тобто надмірна кількість вісцеральної жирової тканини блокує інсуліновий сигнал і призводить до того, що інсулінові рецептори стають нечутливими до інсуліну, і його біологічна роль спотворюється. В результаті, печінка в умовах інсулінової резистентності починає активно синтезувати жирні кислоти, тригліцериди, прискорюється ліполіз, але вже в жировій тканині [256, 298, 303].

Абдомінальне ожиріння. В економічно розвинутих країнах майже 50 % населення має надмірну масу тіла, при цьому у 30 % з них спостерігається ожиріння. Серед працездатного населення України ожиріння виявляють

майже в 30 % випадків [11, 13, 273], а надмірну масу тіла має кожний четвертий мешканець. Характерні для сучасного суспільства малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до росту частоти ожиріння серед осіб будь-якого віку, особливо молоді [188, 396, 405].

Згідно з результатами дослідження, кількість людей із надмірною вагою в різних регіонах приблизно однакова і становить 40 % чоловічого населення та 30 % жіночого. Від ожиріння ж потерпають 24 % чоловіків та 27 % жінок. Найчастіше воно трапляється серед чоловіків Канади, Південної Європи та Середнього Сходу; серед жінок – у Південній та Північній Африці та на Середньому Сході [299, 319]. Висновки дослідження невтішні: нині надмірна вага набула рис пандемії, поширившись навіть на відносно благополучні у цьому сенсі регіони Південної та Східної Азії [405].

Серед пацієнтів з патологічним ожирінням, що підлягають бариатричним оперативним втручанням, поширеність НАЖХП перевищує 90 % [434].

Доведено, що вісцеральна жирова тканина, як активний ендокринний орган, здатна продукувати велику кількість медіаторів, адипокінів та цитокінів, що спричиняє прогресування захворювання [34, 256, 430]. У експериментальних дослідженнях продемонстровано, що навіть після одноразового навантаження жирами в постпрандіальний період у плазмі крові збільшується концентрація запальних цитокінів, посилюються процеси перекисного окислення ліпідів [137, 271, 312, 406].

У клінічних дослідженнях продемонстровано зростаючу частоту НАСГ у хворих зі збільшенням індексу вісцерального ожиріння у порівнянні з простим стеатозом [250, 309, 382, 437].

Атерогена дісліпідемія. Найважливішим фактором ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань служить атерогенна дісліпідемія, яка є ключовим фактором розвитку атеросклерозу [5, 11, 16, 432, 434].

У великих епідеміологічних дослідженнях була виявлена чітка кореляція між концентрацією холестерину в крові і рівнем смертності від ІХС [41, 42, 139, 429]. При атерогенній дисліпідемії зміни метаболізму ліпідів носять системний характер і супроводжуються порушенням синтезу жовчі в гепатоцитах і її виведення з печінки, активацією перекисного окислення ліпідів, пригніченням активності ретикулоендотеліальної системи печінки [50, 68, 153]. Таким чином, в основі розвитку дисліпідемії лежить порушення функціонального стану печінки зі зміною ліпідного обміну на рівні гепатоцита [25, 49, 236]. Печінка не тільки бере активну участь в патогенезі дисліпідемії, але і сама виступає в ролі мішені порушень ліпідного обміну [68, 195, 293].

При вивченні особливостей метаболізму холестерину при НАЖХП встановлено, що незалежно від маси тіла його синтез посилений, а всмоктування в кишечнику знижений [76, 104]. У той же час, серед всіх класів ліпопротеїдів в генезі атеросклеротичного ураження артерій клініцисти акцентують увагу на ЛПНЩ і ЛПВЩ, оскільки саме дані класи ЛПП за принципом «pro and contra» відіграють головну роль в формуванні та дестабілізації атероми [105, 125, 135].

Нещодавно в Україні проведено інтервенційне дослідження ATTRACTION щодо вивчення сучасних підходів до лікування НАСГ та його взаємозв'язку із факторами ризику (DIREG_L_04443). У результаті проведеного дослідження встановлено взаємозв'язок із такими факторами ризику як вік 41–60 років, підвищена вага тіла, серцево-судинні захворювання, серед яких найбільш часто зустрічалася артеріальна гіпертензія, порушення ліпідного обміну, цукровий діабет та синдром порушення кишкового мікробіоценозу [242].

Деякі дослідження свідчать на користь гіпотези про передування НАЖХП маніфестації МС [220, 222] та розглядають НАЖХП як предиктор діабетичних та серцево-судинних ускладнень, які розвиваються у 3 рази частіше, ніж у пацієнтів з МС, але без НАЖХП [107, 176, 193, 228, 248].

Декілька продольних когортних досліджень підтвердили провідну роль НАЖХП у розвитку ССЗ шляхом збільшення атерогенного потенціалу. Так, дослідження серед учасників NHNES III визначило, що серцево-судинні захворювання були провідною причиною смерті у хворих на НАЖХП [290].

У Фрамингемському дослідженні, дослідженнях PROCAM и ATR III показане, що ризик виникнення ССЗ впродовж 10 років вірогідно вищий у хворих на НАЖХП у порівнянні зі здоровими [304, 310]. При цьому зроблено висновок про те, що НАЖХП слугує предиктором ССЗ незалежно від інших факторів ризику, а ризик розвитку ССЗ, асоційованих з НАЖХП, підвищується у 4,12 разу [322]. У жінок цей ризик зростає у 7,32, у чоловіків – в 3,56 разу. [197]. Тобто прогноз у пацієнтів з НАЖХП визначається саме станом серцево-судинної системи [321].

Щорічно в світі $\approx 9,4$ млн людей помирають від ССЗ, серед них 51 % – внаслідок інсульту (в результаті АГ і цереброваскулярної патології) і 45 % – внаслідок ішемічної хвороби серця (ІХС). Що стосується вітчизняних реалій, то щорічно від ССЗ вмирають > 500 тис. українців, тобто в середньому щодня ≈ 1370 людина. За даними Державної служби статистики, в 2013 р. в Україні ≈ 50 % смертей обумовлено ССЗ. У порівнянні з 2012 р смертність в Україні практично не змінилася. Все це свідчить про низьку культуру профілактики, діагностики та лікування ССЗ серед українців [128, 130].

У дослідженнях останніх років встановлено високий ризик розвитку *ішемічної хвороби серця* (ІХС) у хворих НАЖХП. Так, за спостереженнями Wong V. W. і співавт., ІХС мала місце у 84,6 % хворих НАЖХП, проти 64,1 % осіб з ІХС, які не мають супутньої патології печінки [130].

В іншому дослідженні продемонстровано, що стеатоз печінки виявляють у 2/3 хворих на ІХС з високим метаболічним ризиком. Показано, що жінки з НАЖХП схильні до більш раннього розвитку ІХС, вираженої гіпертрофії лівого шлуночка і частіше мають кальциноз клапанів серця [139].

Також у третини пацієнтів зі стеатозом спостерігається зниження печінкового кліренсу інсуліну (частіше у чоловіків), що посилює

інсулінорезистентність і асоціюється зі збільшенням частоти нестабільних форм ІХС, порушеннями ритму і важкої серцевої недостатності [139, 407].

За даними [200, 274] також показано, що НАЖХП у хворих на ішемічну хворобу серця вносить істотних внесок у підвищення кардіоваскулярного ризику через ряд метаболічних порушень, таких як дисліпідемія і інсулінорезистентність. Причому робиться акцент на тому, що саме ІР і гіперінсулінемія, а не гіперглікемія, можуть посилювати серцево-судинний ризик.

У деяких проспективних епідеміологічних дослідженнях навпаки показано, що інсулінорезистентність в значно більшій мірі, ніж гіперінсулінемія, асоційована з атеросклерозом, тромбогенезом, гіпертензією, ожирінням і ЦД [159].

Отже, гіперінсулінемія та інсулінорезистентність незалежно від порушень ліпідного обміну є факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Деякими вченими вважається, що гіперінсулінемія є незалежним предиктором ризику розвитку ІМ і смерті від ускладнень ІХС незалежно від віку, індексу маси тіла, артеріального тиску і рівня холестерину, куріння і фізичної активності [278, 288]. Гіперінсулінемія збільшує ризик розвитку ангіографічно підтвердженого коронарного атеросклерозу і корелює з підвищеною смертністю від нього [225].

Крім того, у хворих на НАЖХП реєструється значне збільшення товщини інтими (ТІ) сонної артерії, як достовірного маркера атеросклерозу. Доведено, що величина ТІ менш 0,86 мм пов'язана з низьким ризиком ССЗ, а понад 1,1 – з високим. У пацієнтів з НАЖХП її значення становить в середньому 1,14 мм [66, 76].

Відомо, що при НАЖХП внаслідок ІР у печінці накопичується надлишкова кількість тригліцеридів. При цьому продемонстрований тісний зв'язок між рівнем тригліцеридів і розвитком ІХС [38].

За даними дослідження EuroHeart, серед осіб з гострим коронарним синдромом 57 % мають різні види порушення вуглеводного обміну: ПТГ

(31 %), ЦД 2-го типу (20 %) і високу глікемію натще (6 %) [226]. Одже, своєчасне виявлення і лікування предіабету знижує ризик розвитку не тільки ЦД, але і серцево-судинних ускладнень.

Іншим провідним чинником ризику розвитку ССЗ є *артеріальна гіпертензія* (АГ). Частота НАЖХП у пацієнтів з АГ без ожиріння та цукрового діабету в ≈ 3 рази вище, ніж у здорових осіб, порівнянних за статтю та віком [142]. Між тим, стану печінки при артеріальній гіпертензії та гіпертонічній хворобі приділяють не виправдано мало уваги.

Цікаві дані отримані в епідеміологічному дослідженні DIREG_L_01903, проведеному в Росії в 2007 та 2014 р. Серед 30 754 обстежених осіб НАЖХП була виявлена у 8315 (27 %). У більшості – 6680 (80,3 %) хворих ця патологія діагностована на стадії стеатозу печінки, що характеризується субклінічним перебігом. Основними факторами ризику розвитку НАЖХП були АГ, абдомінальне ожиріння, атерогенна дисліпидемія, тобто компоненти МС [227].

До загальних патогенетичних механізмів розвитку АГ і НАЖБП відноситься ІР. У численних дослідженнях показано, що ІР і компенсаторна гіперінсулінемія – ключові фактори формування МС [280, 358]. Вони ж визнані провідними механізмами в патогенезі НАЖХП [244, 298, 303]. Гіперінсулінемія, в свою чергу, стимулює вироблення факторів росту (тромбоцитарний, інсуліноподібний, фактор росту фібробластів), що веде до проліферації гладком'язових клітин і фібробластів і в результаті – до вазоконстрикції і підвищення артеріального тиску [384, 391]. В таких умовах активується синтез ендотеліну (ЕТ), інгібітора тканинного активатора плазміногену-1, в процес включаються симпатoadреналова та ренін-ангіотензин-альдостеронова системи (РААС), підвищується реабсорбція натрію в проксимальних і дистальних каналцях нефрона, що створює передумови для формування АГ [66, 223, 386].

В даний час проведено ряд досліджень, які підтверджують наявність взаємозв'язку між АГ і НАЖХП. Доведено, що наявність АГ посилює або

провокує розвиток НАСГ [419]. Так, у пацієнтів з АГ в $> 50\%$ випадків виявляють також НАЖХП без інших факторів ризику розвитку захворювань печінки. Найбільша кількість випадків НАЖХП ($\approx 80\%$) діагностують у групі non-dippers – осіб з недостатнім нічним зниженням АТ (добовий індекс (СІ) $< 10\%$), що асоціюється з високим рівнем інсуліну і адіпонектину [341].

Ці дані підтверджені в іншому дослідженні, за результатами якого у пацієнтів з НАЖХП переважали такі добові профілі, як non-dippers, reverse dippers (особи з нічним підвищенням АТ, СІ < 0) і extreme dippers (особи з надмірним нічним зниженням АТ, СІ $> 22\%$). При цьому поширеність НАЖХП в групах non-dippers, reverse dippers і extreme dippers перевищувала таку в групі dippers (особи з нормальним зниженням нічного АТ, СІ $10 - 22\%$). Ступінь вираженості НАСГ була вище в групі reverse dippers з АГ (від помірної до важкої) [128].

Отримані докази того, що АГ, особливо систолічна, є незалежним предиктором неспецифічного портального фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП [292]. Незаперечним є той факт, що в формуванні процесів фіброгенеза провідна роль належить ангіотензину II. Можливим механізмом реалізації цього ефекту вважають підвищення виробництва профіброгенного цитокіна трансформуючого фактора росту (transforming growth factor – TGF) – $\beta 1$, який активує зірчасті клітини. Ангіотензин II надає не тільки судинозвужувальну та протромбогенну дію, але і здатний індукувати оксидативний стрес. Експериментально підтверджено збільшення утворення активних форм кисню (супероксид-аніон) під дією ангіотензину II. Продукти оксидативного стресу знижують активність оксиду азоту. Ангіотензин II багато в чому має спрямовану проти NO дію і в даний час визнається його антагоністом [224].

Цікаві дані були отримані закордонними авторами, які показали, що пацієнти з НАЖХП молодше 55 років без морбідного ожиріння, ЦД 2 і АГ мали ехокардіографічні ознаки ранньої діастолічної дисфункції лівого шлуночка [321].

Крім того, наявність серцево-судинного захворювання вже створює умови для формування гепатопатії, що істотно погіршує прогноз пацієнтів цієї категорії.

Сучасна модель **патогенезу НАЖХП** сформульована в теорії «множинних ударів» (multi-hit), першим з яких є розвиток жирової дистрофії печінки (стеатозу), пов'язаний з надлишковим надходженням, утворенням та накопиченням (недостатнє виведення) у печінці вільних жирних кислот (ВЖК) [31, 342, 345].

Надмірне надходження ліпідів у печінку обумовлене незбалансованою дієтою з переважанням жирів та вуглеводів, центральним типом ожиріння, при якому полегшується надходження вільних жирних кислот (ВЖК) через висцеральні вени [305, 311]. Посилення ліполізу при інсулінорезистентності та голодуванні веде до надмірного накопичення ВЖК у крові, а також обумовлює навантаження печінки ліпідами [318].

Більше ніж чверть – близько 26 % тригліцеридів та холестерину у печінці – є результатом надлишкового їх синтезу самим органом [319]. Це відбувається внаслідок індукції різних ферментів, зокрема, посилення активності синтетази жирних кислот під впливом різних факторів, наприклад, інсулінорезистентності, токсинів, накопичення ацетилКоА [315]. В останні роки ведуться роботи в напрямку з'ясування ролі збільшеної експресії мРНК ГМГКоАредуктази – ключового ферменту синтезу холестерину [360].

Недостатнє виведення ліпідів із печінки обумовлене порушенням формування ліпопротеїнів – транспортних форм ліпідів [318, 347]. По-перше, це відбувається внаслідок зменшення їх окислення в мітохондріях гепатоцитів при вроджених дефектах ферментних систем, під впливом факторів оточуючого середовища, при старінні [320]. По-друге, при недостатності білка, що бере участь у формуванні ліпопротеїнів (як за аліментарною причиною, так і при зменшенні його синтезу) [303].

В умовах стеатозу гепатоцитів реалізується ефект ліпотоксичності, що зумовлює виснаження функціональної спроможності мітохондрій, порушення β -окислення жирних кислот та включення мікросомального окислення ліпідів системою цитохрому P 450, що детермінує утворення активних форм кисню та підвищення продукції прозапальних цитокінів [247, 282, 288]. Все це укладає в собі другий етап – «множинний другий удар» з формуванням запальної реакції та розвитком стеатогепатиту, що має більш важливе клінічне та прогностичне значення [6, 318, 336, 402].

Але в той же час, і це слід підкреслити, що відносно НАЖХП остаточно не встановлено не лише його «відправна крапка», але і механізми взаємодії основних компонентів патогенезу.

Так, більшість авторів вважають, що головною причиною розвитку НАЖХП є інсулінорезистентність [30-32, 46, 241, 361, 363, 369, 371], деякі дотримуються думки, що зміни в печінці первинні, і стеатоз, що розвинувся унаслідок вісцерального ожиріння, викликає печінкову IP [42, 236, 350]. Частина вчених вважають, що формування стеатозу може бути більш пов'язане з порушенням метаболізму ліпідів, чим з порушенням розподілу жирової тканини [135].

Отримані дані пояснюються тим, що печінка одночасно є і «колискою» метаболічних розладів і «мішенню» цих порушень, адже патологічні зміни вуглеводного та ліпідного метаболізму починаються на рівні гепатоциту [230].

На сучасному етапі встановлена важлива роль *адипоцитокінів* – адипонектина, резистіна та лептіна – у розвитку стеатозу та фіброзу печінки.

Адипонектін – колагеноподібний білок, що синтезується адипоцитами, здатний регулювати енергетичний гомеостаз, спричиняти протизапальну та антиатерогенну дію, надавати вазопротекторного ефекту [14].

За даними багатьох проспективних досліджень, зниження рівня адипонектину є раннім предиктором ССЗ і МС. У пацієнтів з НАЖХП відзначається більш низька концентрація адипонектину в плазмі, ніж у

здорових осіб [1, 14]. При цьому низький рівень адипонектину обернено корелює зі ступенем запалення та ушкодження печінки [43, 88].

Низький вміст адипонектину в сироватці крові тісно асоційований з високим вмістом жиру в печінці та зі зниженим метаболізмом ліпопротеїнів, що містять велику кількість тригліцеридів [2].

Адипонектин проявляє захисні властивості при НАЖХП [17], сприяючи β-окисленню жирних кислот через стимуляцію ядерних рецепторів, активованих проліфератором пероксисом (PPAR) α та фосфорелювання аденозинмонофосфат (АМФ)-кінази. Адипонектин знижував ступень стеатозу при висококалорійній дієті, ожирінні, інсулінорезистентності та ознаках ушкодження печінки, індукованого алкоголем та CCl₄ [143].

З іншого боку, високий вміст жиру в печінці пов'язаний з постпрандіальною гиперліпідемією і представляє потенційний фактор ризику розвитку ССЗ. Отже, адипонектин виконує регуляторну роль у жировій тканині. При цьому гіпоадипонектинемія підтримує ІР, асоційовану з ожирінням, НАЖХП та АГ [88, 112].

Дисфункція адипоцитів при ожирінні сприяє розвитку атеросклерозу [175, 246]. Адипонектин впливає на багато етапів атерогенезу: інгібує активацію ядерного фактора каппаВ (NK-κB), ефективно знижує адгезію моноцитів до ендотеліальних клітин та експресію адгезивних молекул, стимульованих ФНО-α, також знижує експресію прозапального цитокіну ІЛ-8 у ендотеліальних клітинах [221, 285, 356]. Отже, низька концентрація адипонектину може також сприяти підвищенню схильності коронарних судин до утворення атеросклеротичних бляшок, таким чином беручи участь в патогенезі гострого коронарного синдрому [143, 255].

Доведено, що експресія, секреція і плазмовий рівень адипонектину знижуються при ожирінні та/або абдомінальному розподілі жирової тканини [302, 317]. Виникає свого роду парадокс: чим більше виражено ожиріння і чим більше адипоцитів, тим менше виробляється ними адипонектину [285]. Деякі дослідники пояснюють це наявністю інгібіторів експресії та/або

секреції адипонектину, які продукуються жировою тканиною [217]. Доведено, що принаймні одним з таких інгібіторів є фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), а також ІЛ-6, глюкокортикоїди і катехоламіни, підвищення активності яких доведено при МС, знижують експресію адипонектину [302]. В експерименті адипонектин гальмує диференціювання преадіпоцитів, що підтверджує його вплив на регуляцію жирової маси [317, 321]. Рівень адипонектину в плазмі крові обернено пропорційний масі жирової тканини і індексу «обсяг талії / об'єм стегон» [356].

Однак до нині не з'ясовано, чи є гіпоадипонектіємія генетично опосередкованою [423] чи пов'язана з розвитком вісцерального ожиріння. Але, як би там не було, адипонектин може грати ключову роль в розвитку ЦД, і зниження його рівня розглядають як прогностичний маркер кардіоваскулярних захворювань і ЦД [88].

Природним антагоністом ефектів адипонектину є лептин. Лептин – продукт експресії гена ожиріння (*ob*), один з перших ідентифікованих і найбільш вивчених адипокінів. Він являє собою циркулюючий білок з молекулярною масою 16 кДа, секретується переважно адипоцитами білої жирової тканини [88]. Крім того, лептин може вироблятися іншими тканинами, зокрема плацентою, скелетними м'язами і судинними клітинами.

Вперше лептин був визначений як гормон, що перешкоджає ожирінню, в зв'язку з його здатністю регулювати прийом їжі через гіпоталамус. Рівень лептину в крові корелює з ІМТ. В осіб з ожирінням рівень циркулюючого лептину підвищений в порівнянні з таким у худих людей, але в той же час у них спостерігається резистентність до лептину, ймовірно, на пострецепторном рівні [17].

Дія лептину реалізується на рівні гіпоталамуса, де він зв'язується з рецепторами, спричиняючи активацію сигналів, що пригнічують потяг до вживання їжі та підвищують витрати енергії.

При ожирінні може виникнути компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що в подальшому за механізмом зворотного зв'язку, призводить до гіперлептинемії [168].

Крім того, лептин виконує певну роль у різних біологічних процесах, включаючи розмноження, ангіогенез, гемопоез, імунну відповідь, попередження ліпотоксичності, що продемонстровано численними дослідженнями на експериментальних тварина [42].

Відомо, що гіперлептинемія бере участь в акумуляції печінкою тригліцеридів на тлі ІР, що підвищує ступінь стеатозу в органі [1].

Лептин відіграє важливу роль в процесі фіброгенезу в печінці. Деякими дослідженнями показано профіброгенну дію цього адипокіну на печінку [17]. Згідно з численними дослідженнями, присвяченими вивченню клітинних і молекулярних механізмів, що лежать в основі профіброгенних ефектів лептину, цей адипокін має біологічний вплив на різні групи клітин, таких як клітини Купфера, синусоїдальні ендотеліоцити і міофібробластоподібні клітини. Він підсилює фагоцитарну активність і вироблення цитокінів купферовськими клітинами і макрофагами, стимулює проліферацію ендотеліоцитів і продукцію ними активних форм кисню [285, 301]. Крім того, лептин здійснює прямий вплив на стеллатні клітини печінки (HSC), які експресують функціонально активні лептинові рецептори. Більш того, під дією лептину відбувається зменшення розпаду фібротических екстрацелюлярного генового матриксу (ЕКМ), що характерно для фіброгенного процесу [88, 300].

Крім цього, лептин здатний підсилювати запальну відповідь в ураженій тканині печінки, оскільки під його впливом відбувається NF- κ B-асоційоване посилення вироблення зірчастими клітинами печінки білка моноцитарного хемоаттрактанта-1 (MCP-1) – хемокіну, що відповідає за залучення моноцитів і активованих Т-лімфоцитів. MCP-1 також стимулюють міграцію HSC до місць ураження за допомогою аутокрінним механізмів, ще більше посилюючи фіброгенний процес [421].

Підсумовуючи дані про вплив адипоцитокінів на розвиток стеатозу печінки, можна зробити висновок, що надмірне споживання калорійної їжі і малорухливий спосіб життя (фактори ризику і НАЖБП, і АГ) призводять до ІР та інших метаболічних порушень, пов'язаних як з ССЗ, так і з порушенням депонування ліпідів в жировій тканині, викликаючи розвиток НАЖХП. Здатність печінки депонувати ліпіди обмежена, і навіть невелика кількість гепатоцитів, «навантажених» ліпідами, впливає на її функціональну активність. Акумуляція жиру в печінці знижує чутливість її до інсуліну, викликає запальні реакції і сприяє зниженню метаболічної активності. Це, в свою чергу, призводить до порушення експресії відомих адипоцитокінів, складні взаємодії між якими сприяють прогресуванню змін в тканині печінки (стеатоз – стеатогепатит – фіброз) або запуску каскаду метаболічних подій з формуванням артеріальної гіпертензії і дисліпідемії.

У сучасній концепції патогенезу НАЖХП обговорюється патогенетичний зв'язок *ендотеліальної дисфункції* зі ступенем активності патологічного процесу в тканині печінки і розвитком фіброзу. У роботах Костюкевич О. І., [142], Є. Н. Зіновьевої та соавт. [107], була показана необхідність визнання самостійного існування такого тригерного механізму формування НАЖХП, як ендотеліальна дисфункція (поряд з ІР), а також продемонстрована можливість розглядання ендотеліальних порушень, як предиктора прогресування НАЖХП та поглиблення судинних розладів.

Підтвердженням цього є зниження ендотеліозалежної вазодилатації плечової артерії у пацієнтів з НАЖХП [285]. При цьому зменшення цього показника корелює зі ступенем морфологічних змін у печінці незалежно від статі, віку, ІР та інших компонентів МС [106].

Інсулінорезистентність поглиблює дисфункцію ендотелію судин, зокрема, порушується синтез оксиду азоту в судинній стінці, який чинить стримуючий вплив на проліферацію гладеньком'язових клітин, гальмує адгезію моноцитів до ендотелію судинної стінки, зменшує перекисне окиснення ліпідів, тобто оберігає стінки судин від ушкодження [149]. Тому

розвиток дисфункції ендотелію прискорює розвиток атеросклеротичних уражень судин [22,70].

У той же час ознаки НАЖХП виявляються у 10 – 15 % людей без клінічних проявів МС, що може бути обумовлено іншими патогенетичними механізмами формування НАЖХП, наприклад, синдромом надлишкової проліферації бактерій в кишечнику або дисбіозом, як це прийнято формулювати у вітчизняній літературі.

Мікробіоценоз кишечника є одним з центральних регуляторів метаболічних процесів. Поряд із печінкою, мікрофлора кишечника здійснює процеси детоксикації організму. Сучасні наукові досягнення свідчать про наявність причинно-наслідкових паралелей між порушенням мікробіоценозу кишечника, дисбалансом імунної системи та НАЖХП. Основні механізми розвитку НАЖХП при *кишковому дисбіозі* пов'язані з порушенням синтезу апо-ліпопротеїдів класів А і С, що є транспортною формою для ТГ в процесі утворення ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), а також кишковим ендотоксикозом, що дозволяє розглядати цей стан як додаткове джерело окисного стресу [9, 132].

У 2001 р. Карнейро Де Мура запропонував теорію, яка розглядає дисбаланс мікробної співдружності у товстій кишці як один зі шляхів реалізації порушень ліпідного метаболізму через ендотоксин-опосередковане збільшення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Ендотоксемія призводить до порушення функціонування ретикулоендотеліальної системи печінки та антиоксидантного захисту організму, підвищення вмісту модифікованих форм ліпопротеїдів у крові [116].

У багатьох дослідженнях, проведених за останні роки [72, 104, 124], доведений прямий достовірний кореляційний зв'язок між прогресуванням запалення в печінці (підвищенням рівня печінкових ферментів, індексу гістологічної активності) і гіперендотоксіемією (наявністю в крові ендотоксин-ліпополісахаридної комплексу, що є частиною мембрани грамнегативних бактерій). Вважається, що розвиток ендотоксемії при

стеатогепатиті характеризується активацією клітин Купффера, підвищеним виробленням прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α , інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-8) і підвищеною експресією рецепторів до прозапальних цитокінів [23, 87].

Відомо, що якісне та кількісне порушення складу мікробіоти кишечника розглядається в якості індуктора ФНО- α -стимульованої запальної реакції. Зокрема, нещодавно опубліковані дані свідчать про те, що зміна (модифікація) складу мікробіоти кишечника за рахунок пригнічення патогенної і умовно-патогенної мікрофлори покращує толерантність до перорального навантаження глюкозою і зменшує стеатоз печінки [154]. При цьому була відзначена кореляція між зменшенням кількості патогенних і умовно-патогенних бактерій в сліпій кишці і зниженням концентрації ліпополісахариду (ЛПС) у плазмі крові, а також зменшенням експресії мРНК кишкового ФНО- α [205].

Повідомляється, що збільшення частки Firmicutes і Actinobacteria і зниження питомої ваги Bacteroidetes у кишечнику супроводжуються підвищенням рівня сироваткових ліпополісахаридів та резистентності до інсуліну [196].

Отримані дані свідчать, що мікробіота кишечника є фактором, що визначає чутливість організму до інсуліну, при цьому поліпшення чутливості до інсуліну пов'язано зі зниженням в плазмі крові концентрацій ЛПС і прозапального цитокіну ФНО- α , що продукується кишечником [133].

Таким чином, присутність патогенних та умовно-патогенних бактерій в кишечнику може потенціювати розвиток слабо вираженого хронічного системного запалення (ХСВ), яке, в свою чергу, призводить до формування ІР [218].

Синдром надмірного бактеріального росту (СНБР) в тонкому кишечнику (ТК) є розладом, при якому в ТК міститься аномально велика кількість бактерій ($\geq 10^5$ в 1 мл). Встановлено, що СНБР в ТК більш поширений серед пацієнтів з ожирінням або НАЖХП [218]. Результати

проведених досліджень свідчать, що кишкова проникність (КП) і СНБР корелюють з тяжкістю стеатозу, але не з фіброзом або запаленням печінки. Синдром надмірного бактеріального росту визначали приблизно у 50 % пацієнтів з НАСГ, що значно більше, ніж у здорових людей, порівнянних за статтю та віком [235].

Встановлено, що зразки кишкової мікробіоти (КМ) у пацієнтів з НАЖХП або НАСГ мають меншу кількість бактерій родини *Ruminococcaceae*, ніж у здорових осіб. Дорослі пацієнти з НАСГ мають більш високий рівень *Clostridium coccoides*, ніж пацієнти з гістологічно підтвердженою НАЖХП. Але при порівнянні бактеріального таксономічного складу у осіб з НАЖХП і НАСГ отримані варіабельні і навіть суперечливі результати, що пов'язано з невеликою вибіркою пацієнтів, відмінністю в досліджуваних когортах, недостатнім документуванням захворювання печінки та відмінностями [260]. До теперішнього часу тривають дискусії щодо того, чи можуть дихальні тести досить точно виявляти СНБР, оскільки загальна кількість бактерій в калі, яка визначається за допомогою цих методів, не відрізняється у здорових людей і осіб з НАЖХП або НАСГ. Щоб визначити, чи дійсно у пацієнтів з НАЖХП і НАСГ склад КМ істотно відрізняється, необхідні подальші масштабні дослідження.

Зміни КМ, пов'язані з харчуванням і особливостями організму «господаря», запускають розвиток НАЖХП і НАСГ [260]. Зміни кишкової мікрофлори можуть впливати на печінку через продукти життєдіяльності мікроорганізмів, що транслюкуються або абсорбованих бактеріальних метаболітів. А пряма взаємодія між КМ і організмом "господаря" в кишечнику змінює кишковий гомеостаз в цілому, що впливає на печінку як на орган, що знаходиться поза кишковим трактом [259].

Мікробіота ШКТ бере участь у метаболізмі холестерину, впливаючи безпосередньо на ферментні системи клітин пацієнта, які синтезують ендогенний холестерин [237]. Так, біфідобактерії, інгібуючи активність ГМГ-КоА-редуктази, зменшують вихід холестерину з гепатоцитів. Деякі штами

кишкових стрептококів посилюють метаболізм холестерину в жовчні кислоти [132, 133].

Відомо, що головним фізіологічним механізмом холестеринового гомеостазу є екскреція жовчних кислот з жовчю в процесі їх ентерогепатичної циркуляції за принципом "зворотного зв'язку", що детермітує внутрішньопечінковий синтез стероїду і його метаболізм в жовчні кислоти [271].

Жовчні кислоти (ЖК) виробляються у вигляді сполук гліцину або таурину в печінці з холестерину для подальшої секреції у тонку кишку. Кон'юговані ЖК потрапляють в термінальний відділ клубової кишки і повертаються в печінку. Кишкові бактерії товстої кишки через декон'югацію і дегідроксилювання синтезують вторинні ЖК. ЖК відіграють важливу роль в поглинанні жирів і вітамінів, що входять до раціону, виступають в ролі лігандів для ядерного фарнезоїдного X-рецептора (FXR) і кон'югованого з G-білком рецептора TGR5 [257].

Саме за допомогою модифікації ЖК в кишечнику і регуляції передачі сигналів FXR і TGR5 кишкова мікрофлора може брати участь у розвитку хвороби печінки [353].

В даний час, завдяки фундаментальним дослідженням в галузі теоретичної медицини, накопичилося достатньо фактів, які свідчать про те, що морфогенез різних захворювань, пов'язаних з патологією ліпідного обміну, багато в чому обумовлений порушеннями взаємодії гепатоцитів з системою синусоїдальних клітин, яка забезпечує його функції і порушенням кооперативних зв'язків в самій цій системі [271].

При порушенні мікробіоценозу кишечника за допомогою ударного ферментативного апарату бактерій і вивільнення ендотоксинів відбувається ураження слизової оболонки кишки [198]. Зокрема, ендотоксини пошкоджують епітелій илеоцекального відділу кишечника, в значній мірі порушують метаболізм жовчних кислот в циклі їх ентерогепатичної

циркуляції, призводячи в результаті до дісліпопротеїдемії. Основним органом-мішенню при цьому стає печінка [349].

У зв'язку з вищенаведеним формування і прогресування НАЖХП необхідно розглядати в тісному взаємозв'язку з мікробіотою травного тракту.

Останніми роками з'явилися нові дані щодо *генетичних механізмів* формування НАЖХП, таких як мутація генів, що відповідають за процеси окислення ВЖК та синтез прозапальних цитокінів [184, 431].

Виявлено, що PPAR-альфа активують гени ферментів окислення жирних кислот і пригнічують їх транспорт до гепатоцитів. Припускається, що блокада цих рецепторів, служить безпосередньою причиною розвитку стеатозу [74].

У пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої результатами біопсії, також вивчався поліморфізм MTP-493 G / T гена, що кодує білок-переносник тригліцеридів в аполіпопротеїни дуже низької щільності, неповноцінність якого приводила до порушення видалення надлишку ліпідів з клітин печінки і розвитку стеатозу [414].

Незайвим буде привести результати дослідження, присвяченого вивченню впливу генетичних варіантів гена APOC3, що кодує аполіпопротеїн C3 [306]. Автори дослідження вважають, що саме цей протеїн блокує активність ліпопротеїнліпази, що сприяє розвитку ІР в печінці та розвитку ЦД 2 типу.

Останнім часом визнають роль поліморфізму генів, що кодують фосфатіділетанламіфнтрансферазу, супероксиддисмутази-2, фактор некрозу пухлини- α [153].

Продемонстрована важлива роль поліморфного гену ADIPOR2 в регуляції вмісту жиру в печінці [129].

Доповнюються наші знання й про *імуноопосередковані ланки* патогенезу НАЖХП. Безпосередній вплив на розвиток метаболічного синдрому при ожирінні надає запальна реакція низького ступеня активності. Нещодавно була вивчена роль CD8 + Т-лімфоцитів в даному процесі при

дослідженні динаміки запальної реакції, викликаній висококалорійною дієтою, у вісцеральній жировій тканині мишей лінії C57B1/6. Було показано, що поява CD8 + Т-лімфоцитів відбувалося на кілька тижнів раніше тканинних макрофагів. При елімінації CD8 + Т-лімфоцитів запальна реакція переривалася. Таким чином, саме Т-лімфоцити за допомогою цитокінів забезпечують проникнення макрофагів в жирову тканину, їх активацію і підтримують запальний процес на певному рівні. Дослідники вважають, що активні фактори, які секретуються макрофагами, викликають прогресування стеатозу і стеатогепатиту, посилюють ІР [442].

Також, безпосередню участь у розвитку та прогресуванні НАСГ відіграють *ендотоксин-індуковані цитокіни* (TNF- α , ІЛ-6, ІЛ-8). Надлишкове утворення *продуктів ПОЛ*, прозапальних цитокінів призводить до некрозу гепатоцитів, розвитку запальної клітинної інфільтрації в порталних трактах та дольках. Паралельно відбувається активація ліпоцитів печінки у субендотеліальному просторі. Стимуляція цих клітин (клітини Іто) супроводжується гіперпродукцією компонентів сполучної тканини з розвитком перисинусоїдального фіброзу, а за умов пресистенції процесу – цирозу печінки [395].

Органи травлення мають безпосереднє відношення до перебігу НАЖХП та стають органами-мішенями. Так, НАЖХП часто асоційована з патологією біліарного тракту, виразковою хворобою, панкреатитом, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, синдромом подразненого кишечника [44, 175, 192, 199, 207, 242, 251].

З огляду на багатофакторність патогенезу зрозуміло, що лікування НАЖХП повинно бути комплексним та тривалим, хоча стандартизованих підходів до терапії НАЖХП і нині не існує. Ґрунтуючись на патогенезі захворювання загальною метою лікування НАЖХП повинно бути зниження печінкової захворюваності та модифікація факторів кардіометаболічного ризику. Патологія печінки в умовах коморбідності характеризується патогенетичною багатофакторністю, клінічної неоднорідністю перебігу

захворювання, що вимагає індивідуальних, патогенетично обґрунтованих схем лікування і профілактики [130, 282]. Потенціальна лікувальна стратегія повинна включати лікування, спрямоване на корекцію ліпідного обміну, ліквідацію запального процесу у печінці, підвищення периферичної чутливості до інсуліну, захист гепатоцитів від оксидативного стресу, нівеляцію можливих чинників кардіометаболічного ризику, вплив на супутню патологію органів травлення.

Згідно останніх Американських [328] та Європейських [333] рекомендацій по лікуванню НАЖХП, терапевтична тактика передбачає модифікацію способу життя та медикаментозне лікування.

Модифікація способу життя згідно міжнародних рекомендацій спрямована на корекцію маси тіла з використанням гіпокалорійної дієти та адекватного фізичного навантаження. *Зниження маси тіла та стабілізація ваги* призводять до поліпшення периферичної чутливості до інсуліну, збільшення утилізації глюкози клітинами, пригнічення окислення ліпідів [228, 329, 330].

Зниження маси тіла тільки на 5 – 10 % вже призводить до зменшення гепатомегалії, симптомів НАСГ [354]. Багато досліджень свідчать про зменшення ступеня стеатозу, лобулярного запалення, балонної дистрофії при використанні дієти окремо або в комбінації з фізичними навантаженнями, причому ступінь зменшення вмісту ліпідів у печінці пропорційна інтенсивності змін способу життя та сягає 40 % [230, 270, 343, 351, 412].

Для пацієнтів з ЦД 2-го типу навіть незначне зниження маси тіла може сприяти зменшенню стеатозу та ІР. В одному з досліджень було продемонстровано, що зниження маси тіла на 2,6 % було пов'язано зі зменшенням вмісту тригліцеридів в печінці на 20 % після двох тижнів дієти і фізичних навантажень [169]. Доведено, що зниження маси тіла на 5 – 10 % супроводжується зменшенням гепатоспленомегалії, активності АЛТ, АСТ і корелює з регресією стеатозу печінки [134, 178, 376].

Слід врахувати, що швидка втрата ваги може привести до розвитку «гострого» НАСГ з формуванням портального фіброзу, центральних некрозів на тлі значного підвищення запальної активності внаслідок збільшення надходження СЖК в печінку на тлі периферичного ліполізу. Для хворих на ожиріння і НАЖХП безпечним і ефективним є зниження маси тіла на 500 г в тиждень для дітей та на 1600 г на тиждень для дорослих [267].

Позитивний ефект щодо зниження маси тіла і чутливості до інсуліну має і *фізичне навантаження*. При цьому збільшується надходження СЖК в м'язову тканину, де відбувається їх окислення, що і забезпечує зменшення ІР [390, 408]. Ступінь зменшення ІР, як правило, корелює з інтенсивністю фізичних вправ [361], які рекомендується проводити не менш 3 – 4 разів на тиждень, тривалістю від 30 до 90 хв.

До теперішнього часу не існує фармакологічних інтервенцій, що мають міцну доказову платформу.

Успіхи *медикаментозної терапії* як в Американських, так і в Європейських рекомендаціях пов'язують, насамперед, з призначенням високих доз вітаміну Е (α -токоферол) для хворих без цирозу та діабету. Це засновано на його здатності гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів [374, 381], поліпшуючи гістологічну структуру печінки. Проте високі дози (≥ 800 МО/день) препарату асоціюються з підвищенням летальності від усіх причин, зокрема, від геморагічного інсульту, раку передміхурової залози [373, 378, 435]. Тому необхідно подальше вивчення безпеки препарату.

Беручи до уваги тісну асоціацію НАЖХП з інсулінорезистентністю, вивченню підлягають два класи засобів, які підвищують чутливість тканинних рецепторів до інсуліну (інсулінсенситайзери).

Найбільш часто пропонувалося використовувати препарати *метформіну*, який відноситься до класу бігуанідів, адже він найбільш суттєво знижує параметри абдомінального ожиріння та ІР, а також надає проєктивного кардіоваскулярного впливу у вигляді поліпшення ліпідного

спектру крові, пригнічення окислювального стресу, поліпшення релаксації судин, що обґрунтовує його використання при НАЖХП в рамках МС [19, 74, 124, 137, 326].

Між тим, згідно метааналіза, проведеного G. Vernon та співавт. [434], та подальших рекомендацій AASLD та EASL–EASD–EASO, метформін не надає суттєвого позитивного впливу на гістологічну картину у печінці та не рекомендується у якості специфічної гепатотропної терапії у дорослих пацієнтів із НАСГ.

Тіазолідиндіони (найбільш відомий піоглітазон) – позитивно впливаючи на метаболізм ліпідів, вуглеводів та ІР, поліпшують гістологічну картину НАСГ. У сучасних рекомендаціях пропонується використовувати піоглітазон у якості монотерапії або у комплексі з вітаміном Е, але не визначено оптимальну тривалість терапії, не доведено її безпеку та ефективність в довгостроковій перспективі [328, 333].

Між тим, при використанні піоглітазону спостерігається затримка рідини у організмі, розвиток помірної анемії, збільшується вага, посилюється остеопороз у жінок в менопаузі, проявляються побічні кардіоваскулярні ефекти, що суттєво обмежує можливість їх використання при даній нозології [434].

Європейські рекомендації також підтверджують можливість використання статинів для зниження рівня ЛПНЩ і запобігання серцево-судинного ризику у хворих на НАЖХП. При цьому позитивний або негативний вплив на печінкову патології не встановлений, але йдеться про підвищення ризику гепатотоксичності та підвищення рівня трансаміназ [333].

Статини визнані «золотим стандартом» у лікуванні атерогенної дисліпідемії, адже їх використання суттєво знижує смертність, зменшує ризик ССЗ та їх ускладнень [37, 274, 415, 422]. Причому останніми роками пропонується інтенсифікація терапії статинами для досягнення ще більш низьких рівнів ліпідів крові у хворих із ССЗ [275].

Між тим, у літературі досить часто зустрічаються свідчення про те, що статини в 2 – 4 % випадків спроможні викликати медикаментозне ураження печінки [189, 316]. Варто пам'ятати, що у хворого на НАСГ вже може спостерігатися цитолітичний синдром [113, 131]. У таких випадках застосування статинів може суттєво погіршити функціональний стан печінки, а збільшення дози статинів при терапії дисліпідемії апріорно призведе до прогресування НАЖХП та посиленню дисліпідемії [289].

Тому, згідно з даними Доповіді Комітету з безпечності лікування статинами національної асоціації ліпідологів США (2006) терапія статинами може бути рекомендована пацієнтам з хронічними хворобами печінки, в тому числі з НАСГ тільки під ретельним контролем рівня активності печінкових трансаміназ [274, 275].

Крім того, у частини хворих можуть розвиватися такі побічні дії як міалгія, ураження ЦНС, травного тракту, алергічні реакції [243, 429]. При цьому міалгія є одним з найчастіших побічних ефектів та, за даними різних клінічних досліджень, зустрічається у діапазоні від 1,5–3 % аж до 33 %. Потенційно усі статини можуть викликати міопатію з ризиком прогресування до рабдоміолізу [177].

Останніми роками активно обговорюється питання про можливе збільшення ризику розвитку ЦД 2 типу на тлі лікування статинами [67, 287].

Рекомендації провідних асоціацій щодо використання *омега-3 ПНЖК* у схемах лікування хворих на НАЖХП, свідчать, що їх використання обмежено призначенням у якості препаратів першої лінії хворим на НАЖХП та гіпертригліцеридемією [397, 398]. Ефективність препаратів у всіх інших пацієнтів з НАЖХП/НАСГ не доведена [328].

Застосування так званих «гепатопротекторів» (есенціальні фосфоліпіди, адеметионин, урсодезоксихолева кислота) при хронічних захворюваннях печінки традиційно використовується в клінічній практиці. Хоча з позицій доказової медицини позитивний ефект на кінцеві точки (тривалість життя, кількість смертей в субпопуляції, частота розвитку потенційно небезпечних

для життя ускладнень) не доведений, кожен практичний лікар, який займався лікуванням хворих на хронічні гепатити і цироз печінки, знає, що призначення цих препаратів дозволяє спостерігати позитивну клініко-лабораторну динаміку.

Ряд дослідників при високому коронарному ризику, вираженій дисліпідемії та/або прогресуванні НАСГ рекомендують застосовувати препарати *урсодезоксіхолової кислоти* [131, 177, 254, 432]. Причому вони можуть застосовуватися не тільки як гепатопротектори, а й в якості альтернативної гіполіпідемічної терапії у пацієнтів із супутньою НАЖХП на стадії стеатогепатиту [39, 41, 428]. Слід вказати, що використання УДХК при НАЖХП та НАСГ не рекомендоване згідно американським та європейським гайдлайнам.

Препаратами вибору в лікуванні НАЖХП є препарати *ессенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ)* [258, 294, 299, 314, 326, 352]. При їх застосуванні спостерігається вірогідне поліпшення клінічних показників, функціонального стану печінки, ультразвукової картини, ліпідного спектру крові, відсутність побічних ефектів, що обґрунтовує їх застосування у лікуванні НАЖХП, однак не з'ясовано вплив ЕФЛ на гістологічні показники стеатозу та спроможність впливати на інсулінорезистентність.

Одним з препаратів, який підлягає вивченню при НАЖХП на різних стадія захворювання є *адеметионин (SAM, Гептрал)*. Це біологічно активна сполука, що аналогічна внутрішньоклітинному адеметіоніну, що входить до складу всіх тканин і рідких середовищ організму.

Результати численних експериментальних і клінічних досліджень показали, що Гептрал® покращує клінічні та біохімічні показники функції печінки у хворих на НАЖХП, а також проявляє анальгетичний, антидепресивний і антиоксидантний ефекти [24, 127, 269, 394].

Відносно *альфа-ліпоєвої кислоти* встановлено, що вона володіє плейотропною дією на весь організм, позитивно впливаючи на енергетичний, ліпідний (гальмує синтез холестерину, пригнічуючи вивільнення СЖК з

жирової тканини, що попереджає розвиток стеатозу гепатоцитів) і вуглеводний (знижує ІР, підсилює захоплення та утилізацію глюкози клітиною, підвищує чутливість клітинних рецепторів до інсуліну) види обміну, має потужний антиоксидантний ефект [154, 164, 178].

Обговорюється можливість застосування блокаторів *ангіотензинових рецепторів* та *інгібіторів ангіотензінперетворюючого ферменту* у якості засобів, що зменшують та попереджають розвиток фіброзу у хворих на НАЖХП, особливо у поєднанні з АГ, оскільки ці препарати блокують ефекти альдостерону [209].

Пентоксифілін. Антифібротичний ефект пентоксифіліну проявляється через поліпшення мікроциркуляції, зниження проліферативної активності зірчастих клітин *in vivo* та *in vitro*, зниження колагеноутворення. Призначення цього препарату у пацієнтів з НАСГ в добовій дозі 1200 мг впродовж 12 місяців було пов'язано зі зниженням показників цитолітичного синдрому і достовірним поліпшенням гістологічних показників у 67 % хворих [176]. Між тим, достатньої доказової бази для включення препарату у міжнародні гайдлайни не має.

Відновлення мікробіоценозу кишечника, насамперед, для профілактики розвитку та прогресування дисліпідемії проводиться із використанням про – та пребіотиків. За умов необхідності санації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори кишечника, проводиться лікування *кишечними антисептиками*, наприклад, ніфуроксазид, рифаксимін, інтетрикс тощо [123, 257].

Експериментальні данні підтверджують вагому роль КМ у регуляції метаболізму. Так, у дослідженні S. Liang та співавт. (2014) продемонстровано поліпшення толерантності до глюкози та інсуліну, зменшення проявів дисліпідемії за рахунок гіпертригліцеридемії та зменшення стеатозу печінки, за даними гістологічного дослідження у мишей, яких утримували на раціоні з високим вмістом жирів, при застосуванні пробіотиків *Lactobacillus acidophilus* [132].

При використанні штаму *Shirota Lactobacillus casei* у мишей з ожирінням спостерігалось зниження інсулінорезистентності та відновлення толерантності до вуглеводів [235].

Пробіотики у своєму складі містять мікроорганізми, які беруть участь в синтезі коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК).

Згідно досліджень Журавльової Л. В., [87] використання пробіотику «*Лациум*» (містить різні штами біфідо- та лактобактерій) у комплексній терапії НАЖХП призводило до вірогідних позитивних змін функціонального стану печінки та ліпідного спектру крові.

Дослідження за участю осіб з метаболічним синдромом виявило позитивний вплив пересадки кишкової мікробіоти від здорових худих донорів: вже через 6 міс. після пересадки флори у цих пацієнтів вдалося вірогідно збільшити чутливість до інсуліну. Ці зміни були пов'язані зі збільшенням кількості бутиратних бактерій, які безпосередньо впливають на рівень глюкози та метаболізм [132].

В рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, в якому взяло участь 45 осіб з ЦД 2 типу, зі зниженою або нормальною толерантністю до вуглеводів, встановлено, що прийом *Lactobacillus acidophilus* NCFM впродовж 4 тижнів зберігав нормальну чутливість до інсуліну та еуглікемію, тоді як у групі плацебо вона зменшувалася [133].

Нещодавно М. Malaguarnera і співавтори (2012) в невеликій вибірці пацієнтів з НАСГ, у яких захворювання було підтверджено при біопсії, встановили, що *Bifidobacterium longum* і фруктово-олігосахаридні добавки поряд з модифікацією способу життя зменшують цитонекротичну активність, рівень ліпідів плазми, індекс інсулінорезистентності (НОМА-індекс) та індекс активності НАСГ [257].

До *пребіотиків* традиційно відносять дисахариди, олігосахариди і харчові волокна. Механізм дії пребіотиків обумовлений тим, що вони є «їжею» для сахаролітичної флори, до якої відносять облигатні штами біфідо- і лактобактерій і молочнокислих стрептококів. У товстій кишці пребіотики

служать додатковим «паливом» для інтенсифікації природних процесів ферментації, в результаті чого утворюються летючі жирні кислоти: масляна, оцтова і пропіонова, які беруть участь в процесах росту і диференціювання колоноцитів, інгібування патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, постачання субстратів гліконеогенеза тощо.

Зокрема, модулювання складу кишкової мікробіоти може бути досягнуто шляхом застосування пребіотиків, які впливають на процеси ліпогенезу в печінці шляхом впливу на коротколанцюгові жирні кислоти. Використання пребіотиків підвищує продукцію пропионата більшою мірою, ніж ацетату, що пригнічує ліпогенез в печінці.

У дослідженнях на тваринах додавання пребіотичних волокон надавало ліпідознижуючого ефекту, ймовірно, шляхом зниження ліпогенезу внаслідок зниження активності ферментів, відповідальних за естерифікацію вільних жирних кислот з утворенням нових тригліцеридів. Між тим, клінічні дослідження застосування пребіотику *инуліну* при НАЖХП у людей виявили нижчий ліпідознижуючий ефект від їх використання у порівнянні з експериментальними даними [259].

З доступних харчових волокон найбільший інтерес викликає *псілліум* (Мукофальк), Відзначається висока сорбційна здатність псілліума, гіполіпідемічний та цукрознижувальний ефекти, що досить важливо при лікуванні НАСГ [9, 154].

За даними Гриневич В. Б., відновлення микробно-тканинного комплексу кишечника шляхом введення до складу комплексної терапії НАЖХП пребіотичного комплексу *Еубікор* сприяло нормалізації показників вуглеводного обміну, поліпшенню морфологічної картини захворювання у вигляді зниження ступеня стеатозу і гістологічної активності в печінці [123, 187].

Повідомляється про визначні ефекти лактулози щодо позитивної динаміки цитолітичного синдрому в хворих на НАЖХП та кишковий дисбіоз. А комплексне лікування НАСГ з використанням лактулози та УДХК

дозволило вірогідно знизити рівень холестерину та ЛПНЩ [196], чого не відбувалося при монотерапії УДХК.

Між тим, незважаючи на привабливість наведених даних, слід визнати, що на сьогоднішній день плацебо-контрольованих досліджень, які оцінюють роль про – та пребіотиків у перебігу НАЖП та НАСГ у людини, вкрай мало, але це є одним з перспективних напрямків досліджень.

Підсумовуючи наведений матеріал можна зробити висновок, що, не дивлячись на наявний прогрес в лікуванні хворих на НАЖХП, до теперішнього часу залишається багато відкритих питань. З вищевикладеного стає зрозумілим, що лікування НАЖХП із використанням препаратів, рекомендованих Американськими та Європейськими протоколами, має значні побічні ефекти та може супроводжуватися посиленням патологічного процесу при активному та тривалому застосуванні, чого й вимагає лікування НАЖХП. А використання гепатопротекторів має слабку доказову базу.

Це стимулює пошук нових немедикаментозних технологій лікування НАЖХП, спрямованих на розробку диференційованих методів відновлювального лікування хворих даної нозологічної форми із використанням природних та преформованих фізичних чинників, адже нині не існує єдиного концептуального підходу до подібного лікування хворих на НАЖХП.

1.2 Лікування НАЖХП за допомогою природних та преформованих фізичних чинників

Мінеральні води. Роботами останніх років доведена принципова можливість питних мінеральних вод (МВ) впливати на перебіг метаболічних процесів при порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну у хворих різних нозологічних груп, у тому числі в осіб з метаболічним синдромом, почасти асоційованим з НАЖХП [29, 40, 53, 85, 138, 148, 215, 181].

Лікувальні мінеральні води – це не тільки складні багатокомпонентні аніоно-катіонні розчини, це активовані води з новими додатковими властивостями після дії різних фізичних впливів: танення льоду, землетрусу, впливу магнітного поля землі, проходження крізь гірські породи з кавітаційним впливом при зменшенні ступеня тиску і стиснення в природних умовах. Все це підсилює біоелектричний вплив підземних мінеральних вод, визначає їх різноманітний лікувальний вплив на організм [85]. Той найважливіший факт, що МВ України мають різноманітний склад та різну мінералізацією, створює рідкісну можливість моделювання питного лікування в залежності від фази захворювання, вираженості патологічного процесу і супутньої патології [190].

У бальнеології вивчення гормономодулюючої дії мінеральних вод при пероральному прийомі на гастроентеропанкреатичну нейроендокринну систему розпочато в П'ятигорском НДІ курортології з 1976 р. [210–213]. В експерименті та клініці була доведена здатність мінеральних вод різного складу і мінералізації стимулювати вироблення інтестинальних і панкреатичних гормонів. Причому ці дослідження дозволяють розцінювати роль гастрину як водія ритму, що послідовно запускає всі наступні регуляторні процеси шлунково-кишкового тракту, а також глюкагону, як гормону, що підсилює рівень метаболічних процесів. Крім того, разом з іншими гормонами вони виконують адаптаційні функції [40, 52, 65, 80].

Одноразовий прийом мінеральної води викликає цілий каскад гормональних реакцій, обумовлених певною послідовністю і взаємозв'язком. Початком багатоланцюгової реакції є ентероінсулярна вісь: ентеральні сигнали до острівцевих клітин випереджають сигнали з внутрішнього середовища організму [268].

Мінеральні води діють на органи травлення і організм безпосередньо (контактно, прямо, швидко), мобілізуючі гомеостатичні системи від молекулярного до більш високого рівня біологічної інтеграції, впливаючи на патологічний процес. МВ діють і «опосередковано» через

гастроентеропанкреатичну ендокринну систему, впливаючи через всі хімічні зв'язки (ендокринний, паракрінний і нейроендокринний канали) [138, 268, 283].

Отже, механізм дії питних мінеральних вод пов'язаний не тільки з накопиченням іонів, а з їх впливом на ендокриноцити кишкової гормональної системи, в якій формуються термінові та довготривалі адаптаційні реакції, що опосередковують резерви функціонування як самих регуляторних блоків, так і різних органів і всього організму в цілому [109, 190, 265].

Одноразовий прийом мінеральної води з її складною структурою і складом згідно з концепцією стресу Г. Сельє (1972) викликає короткочасні реакції під дією стресових гормонів фізіологічного типу травної системи (кортикотропіну, глюкагону, кортизолу, гастрину та інсуліну).

Курсовий прийом МВ за рахунок загального тренувального впливу викликає тривалу перебудову гіпофізарно-надниркової та інших систем, а також мінерального обміну, що призводить до посилення та удосконалення регуляторних здібностей організму [146].

Таким чином, механізм дії мінеральних вод та шляхи реалізації біологічного і терапевтичного ефектів складні і різноманітні. Вони обумовлені як фізико-хімічними властивостями води, так і різнобічністю, ієрархічністю відповідних реакцій організму. В основі цих реакцій може бути багатокомпонентність її сольового розчину, який моделює інформаційні сигнали нутрієнтів, а також викликає універсальні відповідні реакції, що пред'являються до діяльності травних органів [85, 146, 191].

Курортологами П'ятигорського НДІ курортології були встановлені кілька важливих феноменів: перший – збільшення чутливості бета-клітин підшлункової залози до стимулюючих впливів МВ. Другий – полягає в максимальному підйомі інсуліну після курсу прийому МВ не так на 15-ту хвилину, як у вихідному стані, а вже на 5-ту. Біологічна значимість цього феномена можна образно порівняти з "приладом раннього сповіщення",

оскільки саме повноцінність ранньої фази секреції інсуліну створює умови для оптимального перебігу постпрандіальних метаболічних реакцій.

Третій феномен має пряме відношення до збільшення тривалості та якості життя людини. З усіх гормонів в цьому відношенні більшість дослідників відзначають особливу роль серотоніну. Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що після курсу прийому МВ одночасно з іншими гормонами базальний рівень серотоніну підвищується майже на 75 %. При цьому, аналогічно інсуліну відбувається стимуляція ранньої фази секреції серотоніну. В цілому, підвищення загальної неспецифічної резистентності організму в результаті курсу впливу мінеральною водою, досягається активацією не тільки гормонів кишкової гормональної системи, а й адаптаційною перебудовою активності гормональних систем більш високих рівнів біологічної інтеграції, де визначальним є активація ранньої фази секреції інсуліну і серотоніну [210–214].

Так в експериментальних дослідженнях Репс В. Ф., присвячених обґрунтуванню лікувально-профілактичного застосування питних мінеральних вод при порушеннях функцій печінки переконливо доведено, що патогенний вплив агресивних і токсичних чинників здійснює потужний вплив на енергетичний обмін в печінці з подальшими системними порушеннями метаболізму, які полягають в дезінтеграції інсулінового механізму регуляції вуглеводного обміну за рахунок зміни активності транспортних мембранних ферментів в гепатоцитах, посиленні ПОЛ і подальшого розвитку дисліпідемії [232].

При експериментально модульованому токсичному ураженні печінки курсовий прийом питних мінеральних вод має стимулюючий вплив на секрецію інсуліну, гальмує процеси пероксидації ліпідів, збільшуючи потужність АОС, нормалізує активність транспортних АТФаз у клітинах печінки. Причому, було продемонстровано залежність впливу мінеральних вод різної мінералізації на перебіг патологічного процесу залежно від його вираженості [232].

Було зроблено фундаментальні висновки щодо механізму оптимізуючого впливу мінеральних вод на гормонально-ферментативну регуляцію метаболізму, який полягає в активації певної послідовності реакцій: у перші хвилини посилюється перекисне окислення ліпідів в мембранах гепатоцитів при одночасній мобілізації глюкози, потім (до 30-й хвилині) на тлі збільшення піку ранньої фази інкреції інсуліну посилюються процеси активного транспорту глюкози через клітинну мембрану і її утилізація в клітині за пентозофосфатним шляхом. Завершується цикл цих реакцій збільшенням рівня вільних жирних кислот, що свідчить про посилення використання ліпідів як енергосубстратів [7, 8, 10].

Показано, що підвищення ефективності обмінних процесів при прийомі мінеральних вод відбувається за рахунок активації кортизол-інсулінової взаємодії, фазових змін активності системи вільнорадикального окислення і трансмембранного перенесення метаболітів [29].

У механізмах лікувально-профілактичної дії мінеральних вод одне з центральних місць належить збільшенню потужності антиоксидантного захисту за рахунок оптимізації метаболічних реакцій. Встановлено, що інсулінстимулююча дія мінеральних вод прямо пов'язана з їх здатністю гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів [109, 126, 144, 190].

У дослідженнях, проведених Н. Д. Полушиною та інш. встановлено, що у експериментальних тварин, які отримували курс мінеральних вод курорту Єсентуки, помітно (в 2–3 рази) послаблюється вплив на печінку різних отрут [212, 264]. Ці первинно-профілактичні ефекти відбуваються на тлі оптимізації інсулінової регуляції метаболічних реакцій і прямо обумовлені ними. Здатність мінеральних вод курорту Єсентуки оптимізувати метаболічні реакції за рахунок активації ранньої фази секреції інсуліну під час ранньої фази травного циклу може і повинно широко застосовуватися для профілактики метаболічного синдрому, в патогенезі якого центральне місце належить порушенню взаємодії інсуліну з рецепторами на клітинній

мембрані, що провокує поступове розвиток дисліпідемії і пов'язаних з нею захворювань серцево-судинної системи [186].

Згідно даним [33, 115], застосування хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої маломінералізованої мінеральної води з різним вмістом гумінових кислот протягом 21 дня у тварин з експериментальним гепатитом супроводжувався достовірним поліпшенням антитоксичної функції печінки, підвищенням основного обміну, зменшенням запальних змін, нормалізацією активності печінкових ферментів, підвищенням білоксинтезуючої функції, що відбувалося паралельно позитивній динаміці з боку морфологічних змін органу.

У дослідженнях [7, 8] профілактичний прийом мінеральних вод зменшував токсичні ефекти 40 % розчину формальдегіду в експерименті. При цьому, середньомінералізована мінеральна вода «Єсентуки № 17» надавала більш виражену дію в порівнянні з маломінералізованою мінеральною водою джерела «Красноармійський», що проявилось в менш вираженому збільшенні активності АлАТ і АсАТ, більш інтенсивному зниженні активності запальних реакцій, менш тяжких порушеннях обміну вуглеводів і ліпідів.

Ці дослідження стали основою для застосування питних МВ не тільки для лікування, але і для первинної профілактики захворювань, з'явилося поняття «превентивної курортології».

Ця концепція переконливо доводить протективну дію МВ на стадії донозологічних форм, функціональних розладів – попередників хронічних захворювань органів травлення.

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями вчених Українського НДІ медичної реабілітації та курортології продемонстрована багатогранність лікувальної дії МВ [53, 65, 109, 110, 165, 166]. МВ здатні впливати на регуляцію роботи центральних структур мозку, тканинне дихання, стимулювати роботу ентероінсулярної осі і виділення гастроінтестинальних гормонів, посилювати функцію шлункових залоз,

процеси регенерації слизової оболонки шлунка, нормалізувати його моторну та евакуаторну функції, відновлювати метаболізм гепатоцитів, надавати імунорегулюючу дію, стимулювати процеси жовчоутворення, жовчовиділення і панкреатичної секреції, гармонізувати рівновагу у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи. Ці загальні механізми лежать в основі терапевтичної дії питного лікування.

Сульфатним мінеральним водам притаманні гепатопротекторні властивості – відновлення пігментного обміну, зменшення ознак цитолітичного синдрому, здатність поліпшувати жовчоутворення та жовчовиділення, що сприяє сповільненню та запобіганню каменеутворення. Курсовий питний прийом таких МВ поліпшує печінкове кровопостачання, підвищує рівень обмінних, репаративних процесів, поліпшує бар'єрну функцію печінки, а також відновлює функціональний стан кишечника [35, 53, 166].

Мінеральні води, що містять в переважній кількості гідрокарбонати, позитивно впливають на вуглеводний і білковий обміни, їм притаманні протизапальні властивості, незначне підсилення жовчоутворення та жовчовиділення. Зважаючи на те, що гідрокарбонати знижують рівень кислотоутворення у шлунку, вони показані при поєднаній патології печінки та гастродуоденальної системи. Деякі автори [144, 264] особливо підкреслюють інсулінотропний ефект гідрокарбонатних мінеральних вод, ступінь якого залежить від концентрації в них іонів бікарбонату і натрію. Це має велике значення для хворих з прихованими порушеннями вуглеводного обміну, адже є можливість попередження розвитку цукрового діабету 2 типу.

Лікувальні мінеральні води типу «Нафтуса», основним компонентом яких, здатним надавати терапевтичного ефекту, є органічний, володіють холеретичною дією, спроможністю нормалізувати функціональний стан печінки, відновлювати вуглеводний обмін у хворих на цукровий діабет, стабілізують перебіг гастродуоденальної патології, у тому числі виразкової

хвороби. Такі води завдяки активізації функції кори наднирників здатні справляти адаптогенний вплив на організм [115, 166, 204].

Останніми роками з'явилася невелика кількість робіт, що доводять ефективність курсового питного прийому МВ в хворих на НАЖХП та супутні захворювання та стани. При цьому різні за складом мінеральні води (мінеральні води есентукського типу, моршинського типу, з підвищеним вмістом органічних речовин – типу «Нафтуса») здійснюють односпрямований, аналогічний ефект різного ступеня виразності – відмічено стабілізацію вуглеводного обміну через нормалізацію фізіологічного профілю секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності, зменшення дисліпідемії, значне поліпшення основних функцій печінки та її гемодинаміки.

Дослідження, проведені Герасименко Ю. А. та співав. [249] підтверджують позитивний вплив різних МВ на метаболічні процеси у хворих на ЦД 2 типу. Так, слабкомінералізована МВ з підвищеним вмістом органічних речовин «Тиман» (тип МВ Нафтуса), маломінералізована сульфатна кальцієво-магнієва МВ «Звенігородська» та середньомінералізована сульфатно-гідрокарбонатна магнієва МВ «Донат Mg» характеризуються однонаправленим впливом щодо зниження рівня глікемії, причому чим вище була глікемія, тим вираженіший вплив проявляли МВ щодо усунення глюкозурії та ацетонурії. Аналогічною була тенденція щодо показників ліпідного обміну, коли спостерігалось вірогідне зниження рівня загального холестерину та тригліцеридів. Проте, щодо показників ліпідного обміну, більш вираженим терапевтичним ефектом володіла МВ «Тиман», а більш виражене зниження маси тіла відбувалося при курсовому вживанні МВ «Звенігородська».

Дослідження ефективності середньомінералізованої сульфатної магнієво-натрієвої МВ курорту Моршин (джерело № 6) у хворих на ЦД 2 типу на тлі прийому метформіну та дієтичного супроводження, свідчать про зниження глікемії у 1,4 рази (у контролі – у 1,2 рази), достовірного зниження

рівня глікозильованого гемоглобіну (через 3 міс. зниження у контролі – не достовірне), зниження інсулінорезистентності ($p < 0,05$). Вищевказані зміни супроводжувалися нормалізацією рівня АЛАТ та АСАТ ($p < 0,05$), чого не відбувалося у групі порівняння [84].

Дослідження ефектів слабовуглекислої слабкомінералізованої гідрокарбонатно-магнієво-кальцієвої МВ Тибського родовища у комплексному лікуванні хворих на НАЖХП на стаціонарному етапі продемонстрували поліпшення клінічного перебігу захворювання, відновлення функціонального стану гепатобіліарної системи та, особливо, зниження рівнів ІЛ-6 та ІЛ-8, продуктів ПОЛ у порівнянні з контролем. При цьому звертають на себе увагу віддалені результати цього дослідження (через 1 рік), коли в хворих, що додатково приймали МВ у комплексі лікування, у 2,5 рази зменшилася кількість днів тимчасової непрацездатності, кількість загострень знизилася в 1,7 разів, а більш тривалий (8 – 12 міс) стабільний період ремісії спостерігався у 90 % пацієнтів [163].

Застосування маломінералізованої гідрокарбонатної кальцієво-натрієвої МВ «Заповідне джерело» у комплексі із фізичними навантаженнями протягом 21–24 днів в осіб з метаболічним синдромом призвело до суттєвого, на 42 %, зниження інсулінорезистентності згідно індекса НОМА, поряд із вірогідним зменшенням концентрації тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності [279].

Вивчення впливу маломінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної магнієво-кальцієвої МВ «Нарзан» у комплексі лікування хворих на ІХС [151] довело виразний ефект щодо зменшення дисліпідемії, зокрема зменшення концентрації загального холестерину, ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності.

Переконливо продемонстровано ефекти внутрішнього курсового застосування мінеральних вод ессентукського типу при лікуванні НАЖХП, в тому числі, при супутньому ЦД 2 типу [163, 219, 276, 295]. Встановлено поліпшення функціонального стану печінки, показників печінкової гемодинаміки, нормалізацію ліпідного спектру крові, перекисного

гомеостазу, зниження маси тіла. Доведено нормалізацію секреції адипонектину, лептину та зниження інсулінорезистентності під впливом даних мінеральних вод. При цьому МВ Єсентуки № 4 (середньомінералізована вуглекисла гідрокарбонатно-хлоридна натрієва МВ) виявляла більш виражену інсулінотропну дію, а Єсентуки Нова (маломінералізована вуглекисла гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридна натрієво-кальцієва) сприяла більшій втраті маси тіла.

За даними Найдьонові О. В., додаткове використання МВ «Поляна Квасова» у комплексі з медикаментозною терапією у пацієнтів з МС призводило до поліпшення вуглеводного та ліпідного обміну, відновленню функціонального стану печінки [171].

Отже, можна стверджувати, що мінеральні води у комплексному лікуванні НАЖХП виявляють суттєві метаболічні ефекти щодо обміну ліпідів та вуглеводів, відновлення функціонального стану печінки. Між тим, наведені дослідження дещо розрізнені, не формують уявлення про диференційоване призначення мінеральних вод залежно від стадії захворювання, супутніх метаболічних розладів, інших захворювань органів травлення. Існуючі дані також не відповідають на питання щодо специфічності впливу різних за складом та мінералізацією мінеральних вод на перебіг НАЖХП.

Бішофітотерапія. Останнім часом все більш уваги привертає такий унікальний природний мінерал, як бішофіт. Бішофітотерапія – порівняно молодий метод лікування, який отримав широке розповсюдження в останні два десятиріччя [253]. У світі відомо всього три промислових родовища бішофіту – Волгоградський бішофіт у Росії (глибина покладу 1,5 км), у Туркменістані (на поверхні землі) та в Україні. Бішофіт Полтавського родовища є продуктом кристалізації солей древнього моря, залягає під Полтавою на глибині 2,5 км.

За складом Полтавський бішофіт – полімінеральний комплекс на основі хлориду та сульфату магнію, містить калій, йод, кальцій, бром, цинк,

марганець, залізо, мідь тощо. Але ефективність бішофіту обумовлена, насамперед, високим вмістом магнію (до 99 г/дм³), а також біологічною взаємодією усіх його мінералів [118].

Вченими України проведено різнобічні експериментальні та клінічні дослідження Полтавського бішофіту, якими встановлено його біологічно і біохімічно обумовлену дію на перебіг багатьох захворювань, його різноспрямований профілактичний і лікувальний ефекти [122].

Отримано позитивні результати зовнішнього застосування бішофіту в кардіології, гастроентерології, отоларингології, ревматології, травматології, стоматології, косметології, а також при лікуванні пострадіаційних синдромів [117 – 119, 160].

Так, дані клінічних досліджень свідчать про високу ефективність комплексної терапії АГ при використанні електрофорезу розчину бішофіту Полтавського родовища на комірцеву зону. У результаті визначено стійке зниження артеріального тиску (систоличного на 20 – 60, а діастолічного на 15 – 20 мм рт. ст.). Ехокардіографія демонструвала поліпшення морфо-функціональних показників міокарда, внутрішньосерцевої гемодинаміки і насосної функції лівого шлуночка. У крові відзначалося підвищення рівня магнію в еритроцитах і плазмі, зменшення вмісту кальцію в еритроцитах [120, 121].

Дослідження, проведені [136] по вивченню ефектів застосування Полтавського бішофіту у вигляді загальних ванн та електрофорезу на комірцеву зону в комплексній терапії есенціальної артеріальної гіпертензії при супутній ішемічній хворобі серця (ІХС). Результатом такої методики було поліпшення самопочуття до кінця першого тижня лікування у 80 % хворих, зменшення частоти та сили ангінозних нападів, зменшення середньодобової дози антиангінальних і гіпотензивних препаратів. При дослідженні гемодинамічних показників визначено зниження в'язкісних характеристик крові, поліпшення пульсового кровотоку, що підтверджувалося збільшенням реографічного індексу в 1,2 рази,

нормалізацією індексу тонуусу й індексу еластичності судин. Цікаво відзначити, що артеріальний тиск, особливо в більш молодих осіб, вже в кінці однієї процедури знижується на 20 – 30 мм рт. ст.

Екологічність, економічність, доступність сировинного джерела і, перш за все, добре відомі фармакологічні і біологічні ефекти солей магнію [433] визначили інтерес до можливостей внутрішнього вживання бішофіту Полтавського родовища [119, 253].

В той же час роботи, присвячені внутрішньому вживанню магнійвмісних препаратів на основі бішофіту є експериментальними, нечисленними. Так, в експериментальних дослідженнях продемонстрована можливість Волгоградського бішофіту в різних розведеннях сприяти ніжному рубцюванню тканини рогівки ока (Патент РФ 2112473, заявка 96100315/14 опубл. 10.06.1998 р.), запобігати розвитку уролітіазу [114].

У роботах Т. А. Золотарьової та соавт. [111] встановлено, що внутрішній курсовий прийом Полтавського бішофіту у щурів з експериментальною стресовою виразкою супроводжується стимуляцією процесів регенерації СОШ, обмеженням процесів ліпопероксидації, активацією антиоксидантної системи і захисно-приспосовчих реакцій. Було також встановлено, що Полтавський бішофіт запобігає розвитку початкових порушень вуглеводного обміну у щурів з алоксановим предіабетом і володіє помірним протизапальним ефектом у тварин з ад'ювантним артритом.

Клінічні дослідження, присвячені внутрішньому вживанню бішофіту пооднокі. Так, запропоновано використовувати Волгоградський бішофіт в різних розведеннях у якості лікувальної та лікувально-столової мінеральної води у хворих з патологією гастродуоденальної системи і біліарного тракту, при захворюваннях сечостатевої і серцево-судинної системи (Патент РФ № 94039212, 1996 р.), що доводить можливості різнобічної біологічної дії бішофіту при патології внутрішніх органів.

У Українському НДІ медичної реабілітації та курортології під керівництвом професора Н. В. Драгомирецької доведено протизапальний

ефект Полтавського бішофіту на стан СОШ і ДПК у хворих на хронічний неатрофічний і атрофічний гастрит, а також його здатність відновлювати процеси клітинного оновлення, проліферації і диференціювання у слизовій оболонці гастродуоденальної зони, при цьому відмічено регрес метапластичних і диспластичних змін, що є основою профілактики канцерогенезу шлунка (Патент України № 57726, 2011 р.).

В той же час ми не зустріли робіт, присвячених можливостям внутрішнього вживання мінералу бішофіт при НАЖХП. Підґрунтям для вживання бішофіту при цій патології слугує наявність експериментальних даних про протизапальну і гіполіпідемічну дії бішофіту, його здатність щодо відновлення тромбоцитарного гомеостазу [245], запобігання розвитку порушень вуглеводного обміну [111].

Відомо, що завдяки змінам внутрішньоклітинної концентрації магнію підтримується біоенергетика клітини, наприклад мітохондріальне дихання, синтез АТФ. Порушення мітохондріального дихання при НАЖХП також може слугувати обґрунтуванням для вживання магнійвмісних препаратів, зокрема бішофіту, при цій патології [240].

В клінічній практиці добре відомі фармакологічні ефекти препаратів магнію щодо позитивного впливу на показники ліпідного та вуглеводного обміну, гальмування надлишкового запалення (зокрема, через синтез глутатіону), запобігання формуванню жовчних каменів [234, 418].

Так, мета-аналіз рандомізованих досліджень органічних препаратів магнію, які приймали протягом 12 тижнів (370 пацієнтів на ЦД 2 типу) виявив достовірне зниження гіперглікемії ($p=0,02$) в порівнянні з плацебо і поліпшення бальної оцінки чутливості до інсуліну за індексом НОМА і іншими шкалами [161].

В іншому дослідженні прийом препаратів на основі органічних солей магнію супроводжувався значним зниженням артеріального тиску, рівня загального холестерину, ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), тригліцеридів, збільшенням рівнів ЛПВЩ [233].

Крім того, дані експериментальних, клінічних і епідеміологічних досліджень вказують на те, що достатнє споживання магнію з їжею сприяє нормалізації чутливості тканин і клітин до інсуліну, зменшення вираженості прояви компонентів МС і знижує ризик МС [21, 69, 179, 334, 411].

В експерименті годування тварин фруктозою провокувало розвиток різних компонентів МС, включаючи ІР і глюкозотолерантність. Збагачення дієти магнієм, навпаки, призводило до поліпшення чутливості до інсуліну, зниження гіперглікемії, гіперліпідемії і активності перекисного окислення ліпідів [234].

З фізіологічної точки зору, магній потрібно для здійснення енергетичного метаболізму – процесів розщеплювання білків, жирів і вуглеводів і перетворення їх в основний «енергоносії» клітини – молекули АТФ [266, 411]. Серед 720 відомих в даний час магній-залежних білків протеома людини понад 310 беруть участь в синтезі АТФ. Зокрема, магній необхідний для передачі сигналу від рецепторів інсуліну та для ефективного розщеплення глюкози [152].

Таким чином, існує достатня кількість експериментальних та клінічних робіт, що свідчать про принципову можливість мінеральних вод здійснювати суттєві метаболічні ефекти у комплексному лікуванні різних нозологічних форм. Між тим, недостатньо досліджень, присвячених обґрунтуванню та диференційованому застосуванню МВ різних бальнеологічних типів та мінералізації при НАЖХП, залежно її від стадії, супутніх метаболічних розладів, патології інших органів травлення.

У доступній літературі ми не зустріли робіт, присвячених вивченню ефективності внутрішнього курсового прийому водного розчину полімінерального комплексу бішофіт Полтавського родовища у хворих на НАЖХП залежно від стадії захворювання, супутніх метаболічних розладів, наявності супутньої патології органів травлення та серцево-судинної системи.

Все вищевикладене слугувало приводом для експериментального вивчення дії різних за складом та мінералізацією мінеральних вод (сульфатних та гідрокарбонатних) та водного розчину бішофіту Полтавського родовища на структурно-функціональні зміни печінки при жировому гепатозі. Отримані результати можуть слугувати підставою для клінічних досліджень у цьому напрямку з метою розробки нових лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на відновлювальне лікування НАЖХП на різних стадіях захворювання, супутніх метаболічних розладів, супутньої патології органів травлення та серцево-судинної системи для попередження прогресування основного захворювання та зниження кардіометаболічного ризику.

Результати даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

2. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Перспективы применения природных лечебных факторов у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицина реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2017. № 1/2 (89/90). С. 65. *(Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні: наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Одеса, 26–27 трав. 2016 р. : матеріали)*. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

2.1 Загальна методологія дослідження

Робота складалася з двох етапів. Перший етап – експериментальні дослідження, які проводилися у відділі фундаментальних досліджень ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України».

Надалі проводився другий етап – клінічні дослідження. Відбір пацієнтів здійснювався у відділенні медичної реабілітації ДУ «УкрНДІ МР та К МОЗ України» на базі клінічного санаторію ім. Горького (м. Одеса), санаторіях ДП «СКК Моршинкурорт» (м. Моршин), санаторії «Квітка Полонини» (Закарпаття), у поліклінічному відділенні ДУ «Укр НДІ МР та К МОЗ України» (м. Одеса).

Відповідно до мети і завдань дослідження нами було обстежено 390 хворих на НАЖХП із супутніми захворюваннями органів травлення та серцево-судинної системи.

Стадія стеатозу печінки була виявлена у 237 хворих (60,77 %), а стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 153 пацієнтів (39,23 %). Середній вік пацієнтів коливався від 42 років до 64 років та в середньому складав ($53,28 \pm 4,46$) років. У дослідженні переважно входили жінки – 67,69 % (264 особи), чоловіків було – 126 осіб (32,31 %).

Супутня патологія була представлена наступним чином: найчастіше серед пацієнтів з НАЖХП зустрічалася патологія біліарної системи – хронічний некалькульозний холецистит – 164 осіб (42,05 %) та дисфункція сфінктера Одді за біліарним чи панкреатичним типом – 101 хворий (25,89 %), рідше визначали патологію підшлункової залози – хронічний панкреатит – 137 особи (35,13 %) та синдром подразненого кишечника – 140 пацієнтів

(35,89 %), гастроезофагеальна рефлюксна хвороба та хронічний гастрит супроводжували основне захворювання відповідно у 131 (33,59 %) та 129 (33,08 %) обстежених осіб.

Слід вказати, що у дослідження включені 65 хворих (16,67 %) із супутньою патологією серцево-судинної системи. Так, ішемічна хвороба серця, а саме стенокардія напруги I ФК спостерігалася у 28 випадках, а есенціальна артеріальна гіпертензія I стадії, 1–2 ступеня – у 37 спостереженнях.

Критерії включення: усі пацієнти на неалкогольну жирову хворобу печінки на стадії стеатозу чи стеатогепатиту мінімального ступеня активності, що увійшли до дослідження, вживали менш ніж 20 г/день етанолу, не мали ознак хронічного вірусного гепатиту В, С, D, аутоімунного ураження печінки, цирозу печінки, не мали наркотичної та алкогольної залежності (актуальної та в анамнезі), не мали ознак токсичного чи медикаментозного гепатиту, а також заперечували прийом в останні 6 місяців препаратів, що володіють гепатопротекторними чи гепатотоксичними властивостями; пацієнти були без супутнього цукрового діабету та інших соматичних захворювань (гострі, хронічні у стадії загострення, у стані декомпенсації, важкого перебігу);

Критерії виключення: пацієнти з супутніми вірусними, аутоімунними, токсичними або медикаментозними ураженнями печінки, підтвердженими результатами серологічних та імунологічних досліджень, цирозом печінки різного походження, пацієнти, що підтвердили вживання алкоголю більш ніж 20 г/день етанолу, пацієнти з наркотичною або алкогольною залежністю, пацієнти з супутнім цукровим діабетом та іншими соматичними захворюваннями (гострі, хронічні у стадії загострення чи декомпенсації); хворі в період пред-, мено – та постменопаузи, які потребували замісної гормональної терапії.

При супутній патології серцево-судинної системи пацієнти з важкими порушеннями ритму та провідності, а саме шлуночкові екстрасистоли вище

III класу за Lowp, пароксизми фібриляції передсердь, паузи або атріовентрикулярні блокади II та вище ступеня, клінічно значимі епізоди елевації або депресії сегмента ST до групи спостереження не включались, адже вищезазначені ознаки притаманні нестабільному перебігу ішемічної хвороби серця.

У дослідження не входили хворі на есенціальну гіпертензію II-III стадії, 3 ступеня, хворі на симптоматичну АГ (ниркового, посттравматичного, ендокринного генезу); (засідання комісії з біоетики; протокол № 3 від 11.09.2018 р.)

2.2 Матеріали, методи дослідження та корекції експериментального етапу дослідження

Матеріалами експериментального етапу роботи слугували дані, що були отримані при роботі зі 145 білими щурами-самцями лінії Вістар аутобредного розведення масою 180 – 200 г у відповідності до рекомендацій та правил, регламентованих чинними документами [172, 174, 331].

Усі тварини були ранжовані на 7 груп.

I група – (25 інтактних щурів), які утримувалися у стандартних умовах віварію та не піддавалися ані яким впливам та отримували відстояну водопровідну воду в режимі вільного доступу до поїлок.

II група – 20 щурів, яким моделювали неалкогольну жирову хворобу печінки. Час відтворення моделі – 1 місяць. За цей період тваринам 2 рази на тиждень підшкірно вводили 70 % розчин хлороформу на соняшниковій рафінованій олії з розрахунку 0,04 мл розчину на 100 г маси тіла. Крім того, у раціон кожної тварини, окрім стандартного раціону (повноцінний комбікорм та зернова суміш у кількості 20 г) вводили суміш з 5 г свинячого сала, що було перетерте з 5 г білих сухарів. Питну воду замінювали 5 % розчином фруктози, який тварини отримували у вільному доступі. Верифікація

системних змін у організмі щурів та структурно-функціональних змін у печінці здійснювалася на 30 добу від першого введення масляного розчину хлороформу (В. В. Гацура, А. С. Саратиков, 1977).

У нашому дослідженні ми використовували спосіб моделювання НАЖХП такий як формування її в фенотипі внаслідок впливу аліментарного фактора, а саме, одну з варіацій високожирової дієти. При формуванні дієт-індукованої НАЖХП розвивається комплекс гістологічних і метаболічних порушень в печінці, максимально наближених до клінічних проявів даного захворювання у людини [27, 335]. Даний спосіб моделювання призводить до структурної реорганізації печінки, стабільної надбавки у вазі, а також метаболічних порушень у піддослідних тварин. Формуються основні патогенетичні фактори, що індукують захворювання печінки, такі як дисліпідемія, гіперглікемія, окислювальний стрес і гіперферментемія.

III група (20 щурів) – тварини, яким на тлі відтворення моделі з 15 доби досліді внутрішньошлунково вводили 5 % водний розчин бішофіту у кількості 1% від маси тіла. Розчин бішофіту тваринам вводили у стравохід м'яким зондом з оливкою, один раз на добу, у вечірній час, з урахуванням особливостей біоритму тварин.

IV група (20 щурів) – тварини, яким на тлі відтворення моделі з 15 доби досліді внутрішньошлунково вводили мінеральну розведену (джерело № 4, ДП "СКК "Моршинкурорт") воду свр. № 3-К (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л) Нинівського родовища Львівської області (ДП "СКК "Моршинкурорт") у кількості 1% від маси тіла.

V група (20 щурів) – тварини, яким на тлі відтворення моделі з 15 доби досліді внутрішньошлунково вводили мінеральну розведену (джерело № 4, ДП "СКК "Моршинкурорт") воду свр. № 3-К (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) середньої мінералізації (розведення 6,5—7,5 г/л) у кількості 1% від маси тіла.

VI група (20 щурів) – тварини, яким на тлі відтворення моделі з 15 доби досліду внутрішньошлунково вводили борну маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву мінеральну воду свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська») у кількості 1% від маси тіла.

VII група (20 щурів) – тварини, яким на тлі відтворення моделі з 15 доби досліду внутрішньошлунково вводили борну середньомінералізовану гідрокарбонатну натрієву мінеральну воду свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова») у кількості 1% від маси тіла.

Після закінчення експерименту (30 доба від першого введення масляного розчину хлороформу) тварин виводили з експерименту декапітацією під м'яким ефірним наркозом. При евтаназії забирали 3 – 5 мл крові та шматочок печінки розміром 1×1×1 см. Проводили макро – та мікроскопічні дослідження печінки. Проводили гістоензиматичні дослідження по встановленню активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) та лактатдегідрогенази (ЛДГ) за тетразолевим методом (Лойда, 1982).

Тканину печінки, що була отримана при аутопсії ділили на дві рівні частини. Одну частини заморожували рідким азотом (–196 °С). З отриманих блоків виготовляли криостатні середовища, товщиною 11 мкм, на яких, за прописами Лойди та співавт. (1982) визначали активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) та сукцинатдегідрогенази (СДГ). Гістоезиматичні препарати оцінювали напівкількісним методом з визначенням активності ферментів в умовних одиницях оптичної щільності.

Другу частину печінки фіксували у 4 % розчині параформальдегіду 24 години, проводили через спирти зростаючої концентрації та заливали у целоїдин (задля зберігання структури печінки). Виготовляли гістологічні препарати товщиною 7–9 мкм, які фарбували гематоксілін-еозіном. Отримані препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопу.

Системний характер змін у організмі щурів при моделювання неалкогольної жирової хвороби печінки та під впливом їх корекції внутрішньошлунковим введенням різних мінеральних вод та розчину бішофіту оцінювали за результатами біохімічних показників.

Оцінювали вміст загального білку у сироватці крові фотометричним методом, рівень загального білірубину та його фракцій визначали діазотованим сульфаніловим методом с DMSO, рівень амінотрансфераз (АлАТ та АсАТ), вміст креатинину методом JAFFE з лужним піратом, визначення сечовини проводили ферментативно-фотометричним методом з уреазою/саліцилатом.

Оцінка АТФ-азної активності (Mg^{2+}/Ca^{2+} -залежної та $Mg^{2+}-Na^+/K^+$ -залежної АТФ-ази) у мітохондріях печінки у тварин здійснювалася молібдованадатним методом у гомогенатах тканини печінки. Загалом визначення активності Na^+/K^+ -АТФ-ази дозволяє оцінити обмін макроергів, як основу енергетики клітин, оскільки функція цих ферментів (синтез-розщеплення АТФ) прямо пов'язана з оптимальною енергетичною насиченістю клітин. Визначення активності Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФази дозволяє судити про інтенсивність роботи відповідних насосів, що визначають функціональну активність клітини.

Стан системи ПОЛ/АОЗ оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) та активністю каталази еритроцитів. МДА визначали спектрофотометричним методом, шляхом кількісного визначення вмісту тіобарбітурової кислоти (ТБК) в сироватці крові на спектрофотометрі СФ-26.

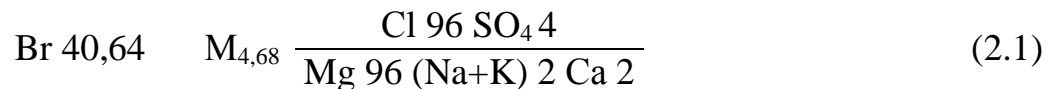
Нормальними вважали наступні величини біохімічних показників функціонального стану печінки, визначені у 10 інтактних щурів: загальний білірубін – до $(4,04 \pm 0,14)$ мкмоль/л, прямий білірубін – $(1,31 \pm 0,03)$ мкмоль/л, непрямий білірубін – до $(2,74 \pm 0,13)$ мкмоль/л (75 % від загального білірубину); АлАТ – $(81,40 \pm 1,83)$ Од/л, АсАТ – $(193,62 \pm 5,10)$ Од/л; лужна фосфатаза (ЛФ) – $(455,22 \pm 20,61)$ Од/л; креатини – $(47,80 \pm 0,63)$ мкмоль/л; сечовина – $(2,80 \pm 0,27)$ ммоль/л; Mg^{2+}/Ca^{2+} -залежна АТФаза –

(9,11±0,93) мг Р/г тканини, Mg^{2+} - Na^+ / K^+ -АТФаза – (6,40±0,62) мг Р/г тканини; рівень МДА у сироватці крові – (5,94±0,21) нмоль/ (хв·мг), рівень каталази еритроцитів – (76,70±1,52) %.

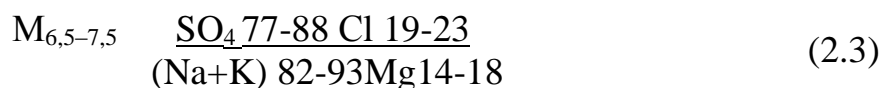
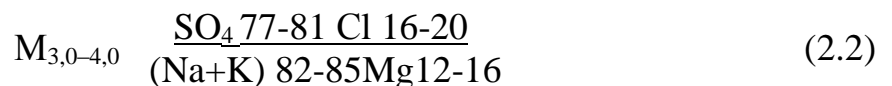
Методики біохімічних, гістіоензиматичних, морфологічних досліджень проводились відповідно до [216] та відповідають методичним рекомендаціям [173].

В якості засобів корекції системних та структурно-функціональних порушень у печінці при експериментальній НАЖХП використовували водний розчин бішофіту Полтавського родовища та мінеральні води наступного складу:

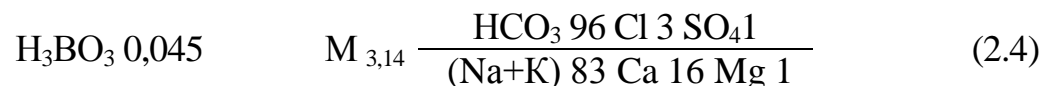
Хімічна формула водного розчину бішофіту Полтавського родовища (2.1):



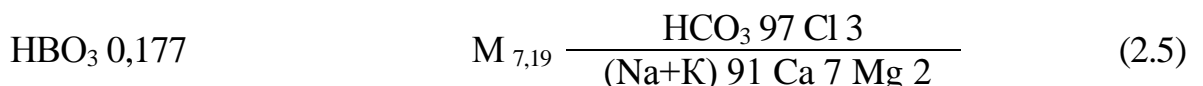
Хімічні формули мінеральних розведених вод свр. № 3-К Нинівського родовища Львівської області (ДП "СКК "Моршинкурорт") (2.2, 2.3):



Хімічна формула борної маломінералізованої гідрокарбонатно-натрієвої МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (2.4):



Хімічна формула середньомінералізованої борної гідрокарбонатно-натрієвої МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (2.5):



Результати, що були отримані у процесі роботи піддавали стандартній статистичній обробці з використанням коефіцієнтів вірогідності Ст'юдента.

2.3 Матеріали і методи дослідження клінічного етапу дослідження

Відповідно до мети і завдань дослідження нами було обстежено 390 хворих на НАЖХП із супутніми захворюваннями органів травлення (панкреатобіліарна патологія, захворювання кишечника, кислотозалежні захворювання) та серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія).

Діагноз верифікували на підставі комплексного обстеження згідно Наказу МОЗ України від 06.11.2014 № 826 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічних неінфекційних гепатитах» [267], рекомендацій European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes and European Association for the Study of Obesity (EASL-EASD-EASO, Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації з вивчення діабету та Європейської асоціації з вивчення ожиріння, 2016) [333], Наказу МОЗ України від 24.05.2012 № 384 «Артеріальна гіпертензія (Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах)», Наказу МОЗ України від 03.07.2006 № 436 «Про затвердження протоколів Надання медичної допомоги за спеціальністю “Кардіологія”»).

У дослідженні використовувалися такі методи, як анамнестичний, клінічний (гастроентерологічний огляд при якому оцінювався ступінь виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів на основі вивчення суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання), параклінічні методи (включали дослідження антропометричних показників (ІМТ, ОТ, ОС, ОТ/ОС), загальноклінічних, біохімічних показників крові (печінкові проби, глюкоза, ліпідограма, малоновий діальдегід, співвідношення метаболітів

оксиду азоту), імуноферментні показники крові (інсулін, адипонектин, лептин), ультразвукове дослідження органів травлення, електрокардіографія, вимірювання АТ, добове моніторування ЕКГ та артеріального тиску, статистичні методи.

Динаміка клінічного перебігу НАЖХП та супутньої патології оцінювалася на підставі вивчення ступеня виразності больового, диспепсичного, астеничного синдромів.

Для виявлення підвищеної ваги тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою Кетле: $ІМТ = \text{вага тіла, kg} / (\text{зріст, m}^2)$. У нормі $ІМТ = 20\text{--}25 \text{ kg/m}^2$, при надлишкової вазі $ІМТ = 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, при ожирінні 1 ст. $ІМТ = 30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$, при ожирінні 2 ст. $ІМТ = 35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$, при ожирінні 3 ст. $ІМТ > 40,0 \text{ kg/m}^2$.

Для встановлення типу ожиріння проводили вимірювання трьох показників: ОТ – об'єм талії, ОС – об'єм стегон, розраховували їх співвідношення (ОТ/ОС). Для абдомінального (вісцерального) ожиріння характерне: ОТ у жінок > 80 см, у чоловіків > 94 см. ОТ/ОС у жінок $> 0,85$, у чоловіків $> 1,0$. Обвід талії вимірювали гнучкою стрічкою на рівні пупка, об'єм стегон – на рівня трохантерних відростків.

Функціональний стан печінки хворих оцінювали на підставі вивчення найбільш інформативних показників біохімічних проб печінки. Пігментну функцію печінки вивчали шляхом визначення некон'югованого та кон'югованого білірубіну сироватки крові засобом L. Jenderassik, Al. Sleghorn. Ферментоутворююча функція печінки досліджувалася шляхом визначення активності основних ферментів. З індикаторних ферментів визначали аланінамінотранферазу (АлАТ) і аспартатамінотранферазу (АсАТ) за методом Reintman, Francel. Активність екскреторного ферменту – лужної фосфатази (ЛФ) та рівень показників білкового обміну (загальний білок, альбумін) визначали спектрофотометричним методом.

Гама-глутаматтранферазу (ГГТ), рівень α -амілази та показники ліпідного обміну (загальний холестерин (ЗХ), ЛПВЩ, ліпопротеїди низької

щільності (ЛПНЩ)) визначали за допомогою ферментативно-колориметричного методу.

Нормальними вважали наступні величини біохімічних показників функціонального стану печінки, визначені у 20 практично здорових осіб: загальний білірубін – до 20,5 мкмоль/л, прямий білірубін – 0–3,4 мкмоль/л, непрямий білірубін – до 13,6 мкмоль/л (75 % від загального білірубіну); АлАТ – до 0,1–0,68 ммоль/год·л, АсАТ – до 0,1–0,45 ммоль/год·л; ЛФ: для жінок – 35,0–104,0 од. /л, для чоловіків – 40,0–129,0 од. /л; ГГТ: для жінок – 5,0–36,0 од. /л, для чоловіків – 8,0–61,0 од. /л; ЗХ: < 5,2 ммоль/л – відсутність ризику, 5,2–6,2 ммоль/л – умовний ризик, > 6,2 ммоль/л – високий ризик; ЛПВЩ: жінки – > 1,68 ммоль/л – відсутність ризику, 1,15–1,68 ммоль/л – умовний ризик, < 1,15 ммоль/л – високий ризик, чоловіки – > 1,45 ммоль/л – відсутність ризику, 0,90 – 1,45 ммоль/л – умовний ризик, < 0,90 ммоль/л – високий ризик, ЛПНЩ: до 2,59 ммоль/л – оптимальний рівень, 2,59–3,34 ммоль/л – вище за оптимальний рівень, 3,37–4,12 ммоль/л – гранично-високий рівень, 4,14–4,89 ммоль/л – високий рівень, > 4,92 ммоль/л – дуже високий рівень; тригліцериди > 1,7 ммоль/л; β-ліпопротеїди – 30–55 ум. од.; α-амілаза сироватки крові – 12,0 – 32 г/год·л; загальний білок – 66,0 – 87,0 г/л, альбумін – 35,0 – 52,0 г/л.

Всі біохімічні дослідження проводили згідно [48].

Для діагностики ІР використовувалася гомеостатична модельна оцінка (НОМА-ІР), де $\text{НОМА-ІР} = \frac{\text{інсулін плазми натще (мкОд/мл)} \cdot \text{глюкоза плазми натще (ммоль/л)}}{22,5}$. При ІР $\text{НОМА-ІР} > 2,77$, значення інсуліна більш 18 мкОд/мл розцінюється як базальна гіперінсулінемія (Matthews D. R., 1985).

З метою визначення активності процесів пероксидації в сироватці крові досліджували концентрацію початкового та кінцевого продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду. Концентрацію МДА визначали спектрофотометричним методом, шляхом кількісного визначення вмісту тіобарбітурової кислоти (ТБК) в сироватці крові на спектрофотометрі СФ-26.

Розрахунок вмісту ТБК-активних продуктів визначали за формулою 2.6:

$$C = (D_{535} - D_{570}) \times 16/0,156 \quad (2.6)$$

де C – вміст ТБК-активних продуктів дослідженої проби (мкмоль/л);

D_{535} – оптична щільність дослідженої проби при 535 нм;

D_{570} – оптична щільність холостої проби при 570 нм;

0,156 – коефіцієнт молярної екстинції комплексу малонового діальдегід – ТБК (л/мкмоль/см);

16 – коефіцієнт розведення сироватки

Нормальними величинами МДА вважали наступні показники: концентрація МДА – 2,2–4,8 мкмоль/л (Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г., 1977).

Для вивчення одного з показників ендотеліальної дисфункції (ЕД) використано метод визначення нітрата/нітриа (NO_x) у сироватці крові (П. П. Голиков, Н. Ю. Николаева, 2004). Нормальними вважали значення співвідношення: (39,60–44,80) ум. од.

Тест толерантності до глюкози проводили за допомогою вимірювання рівня глюкози крові глюкозооксидазним методом натще та через 2 години після навантаження 75 г глюкози. Нормальними вважали значення від 3,33 до 5,89 ммоль/л для рівня глюкози натще та $< 7,8$ ммоль/л через 2 години після навантаження. Толерантність до глюкози вважали порушеною при значеннях 7,8–11,1 ммоль/л через 2 години після навантаження (Комітет ВООЗ, 1985).

Ріень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) оцінювали імунотубродиметричним методом (Chang J., 1998). Ріень $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5\%$ вважається діагностичним критерієм цукрового діабету. Стан предіабету вважається при рівні глікозильованого гемоглобіну – 5,7–6,4 %.

Ріень адипонектину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору «Mediagnost Адипонектин ІФА Е09» (Німеччина). Нормальними вважали значення ($26,6 \pm 2,5$) нг/мл.

Рівень лептину визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору «EIA-2395, Leptin» (Німеччина). Нормальними вважали значення для чоловіків ($7,36 \pm 3,73$) нг/мл., для жінок – ($3,84 \pm 1,79$) нг/мл.

Всім хворим проводилося УЗД органів черевної порожнини, якому віддається перевага, як методу першої лінії діагностики НАЖХП [333] за допомогою апаратів «HD 3 – exp-V2» (Корея), Aloka 3500 (Японія). Основними ультразвуковими ознаками стеатозу печінки є: дистальне затухання ехосигналу, дифузна гіперехогенність паренхіми печінки («яскрава» печінка), збільшення ехогенності печінки у порівнянні з нирками, нечіткість судинного малюнку [272, 399].

УЗ-критерії ступеня стеатозу:

- Легкий стеатоз (I ступінь) – наявність незначного «яскравого печінкового» чи гепаторенального ехоконтрасту с нормальною візуалізацією внутрішньопечінкових судин та діафрагми.

- Помірний стеатоз (II ступінь) – наявність помірного дифузного підвищення ехогенності паренхіми печінки з незначним порушенням візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми.

- Важкий стеатоз (III ступінь) – наявність вираженого дифузного підвищення ехогенності паренхіми печінки. Візуалізації внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена чи повністю відсутня.

Загальновідомо, що «золотим стандартом» діагностики стеатозу, запалення та фіброзу при НАЖХП є біопсія печінки [327, 359]. Між тим, суттєвим недоліком цього методу є ризик розвитку серйозних ускладнень, насамперед, кровотечі [370]. Крім цього, біопсія може бути неінформативною через помилки забору зразків, малого розміру зразка взятої тканини, варіабельності інтерпретації гістологічних змін [3, 180, 272, 393]. Також, період лікування, який був запланований у нашому дослідженні, апріорно не припускає значних змін у морфології органу людини. Тому було прийнято рішення орієнтуватися на динаміку структурно-функціональних

змін печінки щурів та у людей – рівнів біохімічних маркерів НАЖХП та результатів ультразвукового дослідження.

Хворим із супутньою патологією серцево-судинної системи (АГ та ІХС) проводилося вимірювання АТ, ЕКГ та добове моніторування артеріального тиску (ДМ АТ) та ЕКГ (ДМ ЕКГ).

Рівень «офісного» артеріального тиску вимірювали на обох верхніх кінцівках в стані спокою за стандартною методикою (Клінічна настанова – Наказ МОЗ України № 384), [ESH 2018]. Основним методом виявлення підвищеного тиску вже багато років вважається традиційне вимірювання артеріального тиску за методом М. С. Короткова (аускультативний метод) у кабінеті лікаря («офісний АТ»). Згідно європейських рекомендацій, ми проводили вимірювання офісного АТ осцилометричними приладами. Вимірювання АТ здійснювалося на обох руках. Надалі на руці з більшим АТ, вимірювання здійснювали тричі з інтервалом 2 хв у положенні сидячи до уваги береться середнє значення останніх двох вимірів.

Обстежуваний при вимірюванні АТ повинен спокійно сидіти (безпосередньо перед вимірюванням – не менше 4–5 хвилин), не розмовляти.

Реєстрація ЕКГ проводилася апаратом Cardimax FX-326 U, фірми FUKUDA DENSHI (Японія) в 12 стандартних відведеннях з подальшим розшифруванням за Мінесотським кодом з фіксуванням ритму серця, ознак ішемії міокарду, наявності гіпертрофії різних відділів серця.

З метою об'єктивізації оцінки клінічного стану хворих проводили холтеровське моніторування ЕКГ з використанням комплексу апаратури «Діакард» (ТОВ «Сольвейг», м. Київ), в умовах вільного рухового режиму, тривалістю 24 години. Визначались наступні показники: середнє значення ЧСС за добу; циркадний індекс ЧСС; загальна кількість хвилин тахікардії та брадикардії за добу; сумарна кількість шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол; патологічні зміни сегмента ST, їх тривалість і ступінь виразності. Встановлення реєстратора та інструктаж пацієнтів проводилися згідно з рекомендаціями, складеними робочою групою щодо порушень ритму

серця, атеросклерозу та ішемічної хвороби серця Асоціації кардіологів України (Сичов О. С., Лутай М. І., 2005 р.).

Добове моніторування АТ проводили на апараті «Аріада ВАТ 41 – 2» (ТОВ «ІКС – Техно», м. Київ). Визначення рівня АТ проводилося впродовж 24 год за стандартним протоколом через кожні 15 хв у денний час (7.00–22.00) і через кожні 30 хв – у нічний час (22.00–6.00). Визначалися добові показники середніх, значень САТ, ДАТ, гіпертензивного і гіпотензивного індексу часу САТ і ДАТ. У дослідженні користувалися нормативними значеннями АТ (Європейське товариство кардіологів, 2007 р., Українська асоціація кардіологів, 2013 р.). Аналіз отриманих даних проводився за допомогою програмного забезпечення апарату за стандартними формулами. Всі дослідження проводили на початку та наприкінці курсу лікування [77].

2.4 Методи лікування

Клінічне спостереження проводилося за 390 хворими на НАЖХП стадії стеатогепатозу чи стеатогепатиту мінімального ступеня активності із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи.

Контрольна група (І група) була представлена 46 пацієнтами на НАЖХП, яким призначали базисний комплекс лікування – дієтичне харчування та режим дозованих фізичних навантажень.

Дієтичне харчування – гіпокалорійна дієта, добовий калораж їжі для жінок складав 1200 – 1500 ккал, для чоловіків – не перевищував 2000 ккал..

Фізичні навантаження (швидка ходьба, тренування на стаціонарному велосипеді) були індивідуалізованими, проводилися з урахуванням віку, фізичних можливостей, супутньої патології хворих. Підвищення фізичних навантажень проводилося поступово, починаючи з 30 хвилин тричі на тиждень до 45 хвилин 3–5 разів на тиждень [333].

Хворим II групи (67 осіб) додатково призначали внутрішній питний прийом водного розчину бішофіту Полтавського родовища мінералізацією 5 г/дм³ (розведення 1:39).

III група – 64 пацієнта, які додатково отримували мінеральну розведену (джерело № 4, ДП "СКК "Моршинкурорт") воду малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л) свр. № 3-к (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) у Нинівського родовища Львівської області (ДП "СКК "Моршинкурорт").

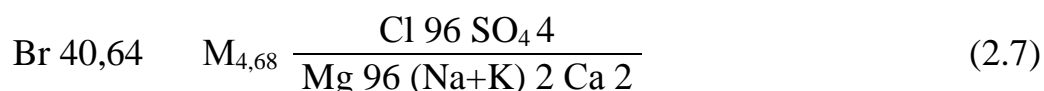
IV група — 72 хворих, які додатково отримували мінеральну розведену воду (МРВ) свр. № 3-к (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) середньої мінералізації (розведення 6,5 – 7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області (ДП "СКК "Моршинкурорт").

V група – 68 пацієнтів, які додатково отримували борну гідрокарбонатну натрієву МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»).

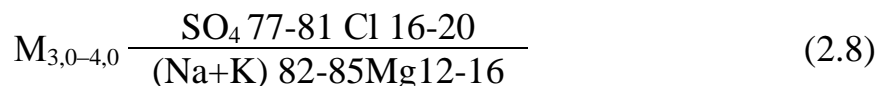
VI група – 73 пацієнта, які додатково отримували борну гідрокарбонатну натрієву МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»).

Час прийому води визначався кислотоутворюючою функцією шлунку: за 30—45—60 min до прийому їжі, кількість води призначалася з розрахунку 1 % від маси тіла, поділивши на 3 прийоми (тобто 180 – 300 мл на прийом). Курс лікування становив 21 – 24 дні.

Хімічна формула водного розчину бішофіту Полтавського родовища (2.7):



Хімічні формули мінеральних розведених вод свр. № 3-К Нинівського родовища Львівської області (ДП "СКК "Моршинкурорт") (2.8, 2.9):



$$M_{6,5-7,5} \frac{SO_4 77-88 Cl 19-23}{(Na+K) 82-93 Mg 14-18} \quad (2.9)$$

Хімічна формула борної маломінералізованої гідрокарбонатної натрієвої МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (2.10):

$$H_3BO_3 0,045 \quad M_{3,17} \frac{HCO_3 96 Cl 3 SO_4 1}{(Na+K) 83 Ca 16 Mg 1} \quad (2.10)$$

Хімічна формула середньомінералізованої борної гідрокарбонатної натрієвої МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (2.11):

$$H_3BO_3 0,177 \quad M_{7,19} \frac{HCO_3 97 Cl 3}{(Na+K) 91 Ca 7 Mg 2} \quad (2.11)$$

Усі хворі були розподілені на групи рандомізовано за статтю та віком, стадією основного захворювання, супутньої патології органів травлення, метаболічним розладам.

Хворі із супутньою ІХС та АГ (65 осіб) отримували I чи II комплекси лікування на тлі призначення стандартної медикаментозної терапії відповідного захворювання. Так, пацієнтам з ІХС призначали при надходженні на лікування планову медикаментозну терапію препаратами груп бета-блокаторів та антиагрегантів.

При наявності АГ призначалися антигіпертензивні препарати з груп інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину.

З метою дотримання критеріїв однорідності груп при їх порівнянні щодо супутньої патології серцево-судинної системи ми розділили I та II групи на підгрупи: відповідно I група – IA підгрупа – пацієнти з НАЖХП, супутньою патологією органів травлення, але без серцево-судинної патології (20 осіб), IB підгрупа – пацієнти з НАЖХП, супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної патології (26 осіб); II група – IIA пацієнти з НАЖХП, супутньою патологією органів травлення, але без серцево-судинної патології

(28 осіб), ІБ підгрупа – пацієнти з НАЖХП, супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної патології (39 осіб)

2.5 Критерії ефективності проведеного лікування

Терапевтичну ефективність проведеного лікування хворих на НАЖХП оцінювали, виходячи з даних про клінічний перебіг основного та супутніх захворювань, аналізуючи динаміку суб'єктивних та об'єктивних проявів. Аналіз проводили, виходячи із відсоткових даних про наявність клінічної симптоматики до початку та наприкінці лікування, відсоток зменшення (зникнення або відсутності змін) виразності симптому, оцінювали середні величини перерахованих відсоткових показників.

Аналіз лабораторно-інструментальних показників було проведено за даними клінічних, біохімічних та імуноферментних досліджень крові, сонографічних даних та результатів ДМ ЕКГ та АТ.

Оцінка якості життя хворих на НАЖХП здійснювалась за спеціальним опитувальником GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale), російськомовна версія якого була створена співробітниками Міжнародного Центра дослідження якості життя (МЦДЯЖ, м. Санкт-Петербург) і складається з 15 пунктів, які згруповані у 5 шкал з урахуванням загальних гастроентерологічних синдромів: абдомінального, рефлюкс-синдрому, діарейного, диспепсичного та синдрому закріпів [410]. Показники шкал коливаються від 1 до 7 балів, більш високі значення відображають більш виразні симптоми, та відповідають низької якості життя (НЯЖ). Шоста шкала – шкала сумарного вимірювання баллів.

Пацієнти самостійно заповнювали тести на опитувальниках при надходженні на лікування, після проведеного санаторно-курортного лікування та через рік після відновлювальної терапії.

ОПИТУВАЛЬНИК GSRS

1. Абдомінальний біль (1, 4 питання)
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 питання)
3. Діарейний синдром (11, 12, 14 питання)
4. Диспепсичний синдром (6, 7, 8, 9 питання)
5. Синдром закрепів (10, 13, 15 питання)
6. Шкала сумарного вимірювання (1–15 питання)

1. Чи турбували Вас болі у верхній частині живота або під ложечкою протягом минулого тижня? (маються на увазі всі види болю).

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

2. Чи турбувала Вас печія протягом минулого тижня? (під печією мається на увазі відпущення печіння в грудях).

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

3. Чи турбувала Вас відрижка з кислим або гірким присмаком протягом минулого тижня?

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

4. Чи непокоїли Вас за минулий тиждень болі в животі натщесерце, що супроводжуються бажанням поїсти?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

5. Чи турбувала Вас за минулий тиждень нудота? (під нудотою розуміється незатишне відчуття, яке може привести до блювоти).

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

6. Чи непокоїло Вас протягом останнього тижня бурчання в животі?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

7. Чи непокоїло Вас почуття розпирання, переповнення, здуття живота за минулий тиждень?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

8. Чи турбувала Вас за минулий тиждень відрижка повітрям? (цей відриг часто поєднується зі зменшенням відчуття здуття, переповнення в животі).

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

9. Чи непокоїло Вас протягом минулого тижня відходження газів через кишечник, яке супроводжується зменшенням відчуття здуття живота?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

10. Чи непокоїли Вас закрепи протягом минулого тижня (утруднення при спробах спорожнити кишечник)?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

11. Чи турбувало Вас почастішання випорожнень за минулий тиждень?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

12. Чи турбували Вас протягом минулого тижня несформовані (кашкоподібний, розм'якшений, розріджений) випорожнення?

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

13. Чи турбували Вас протягом минулого тижня жорсткі (міцні, тверді) випорожнення.

- не турбували
- майже не турбували
- трохи турбували
- турбували помірно
- турбували значно
- турбували сильно
- турбували дуже сильно

14. Турбувала чи Вас за минулий тиждень потреба невідкладно спорожнити кишечник (бажання негайно сходити в туалет, яким Вам важко керувати)?

- не турбувала
- майже не турбувала
- трохи турбувала
- турбувала помірно
- турбувала значно
- турбувала сильно
- турбувала дуже сильно

15. Чи непокоїло Вас протягом минулого тижня відчуття того, що Ви не можете повністю спорожнити кишечник?

- не турбувало
- майже не турбувало
- трохи турбувало
- турбувало помірно
- турбувало значно
- турбувало сильно
- турбувало дуже сильно

2.6 Статистичний аналіз результатів дослідження

Статистичний аналіз даних, що були отримані в результаті клінічних та лабораторних досліджень, виконували згідно державних стандартів [78] і настанов з медично-біологічної статистики [47, 229] у середовищі Excel [150] та статистичному пакеті Statistica v. 5.0 [229]. Обчислювали основні вибіркові статистики: середнє значення (M), стандартне відхилення (σ) і стандартну помилку, тобто, помилку середнього значення (m). Емпіричне розподілення показників перевіряли на відповідність нормальному закону за критерієм Шапіро-Уїлка згідно ДСТУ ISO 5479 [78]. Якщо вибірковий розподіл оцінювали як приблизно нормальний, застосовували параметричні методи статистичного оцінювання. При порівнянні вибірок (варіантів дослідження) після перевірки на однорідність дисперсій за критерієм Бартлета використовували параметричні критерії t-Ст'юдента й F-Фішера для зв'язаних і незв'язаних вибірок [47] (в залежності від задачі). Розбіжність середніх значень, що порівнювали, вважали значимою при рівні статистичної значимості $p < 0,05$. Силу взаємозв'язку між варіацією показників оцінювали за величиною коефіцієнта вибіркової кореляції Пірсона [47], відмінність якого від нульового значення вважали значущою також при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КОМПЛЕКСНА ОЦІНКА СТАНУ ОСНОВНИХ ПАРАМЕТРІВ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ У ТВАРИН ТА МОЖЛИВІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРИРОДНИМИ ТА ПРЕФОРМОВАНИМИ ЧИННИКАМИ

3.1 Динаміка основних показників метаболізму під впливом природних та преформованих чинників у тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки

3.1.1 Оцінка стану метаболізму в організмі піддослідних щурів при моделюванні неалкогольної жирової хвороби печінки. Результати оцінки стану показників метаболізму при моделюванні НАЖХП у щурів відображені у табл. 3.1.

Згідно даним таблиці, при моделюванні НАЖХП має місце суттєве зниження активності АсАТ ($p < 0,01$) – фермента переамінування у гепатоцитах, при одночасному зростанні активності АлАТ ($p < 0,001$), тобто детоксикаційна функція печінки у цих тварин не тільки послаблена, але й розбалансована, що підтверджує й зниження індексу де Рітиса ($p < 0,001$). Одночасно підвищується рівень загального білірубіну та його фракцій ($p < 0,01$), тобто послаблення функції детоксикації не компенсується посиленням виведення токсиканта за рахунок підвищення жовчовиділення.

Про посилення накопичення токсичних метаболітів у організмі щурів свідчить й вірогідне підвищення вмісту ($p < 0,01$) та концентрації сечовини ($p < 0,001$) у плазмі крові. Оскільки вміст загального білку залишається при цьому в межах фізіологічного коридору, можна припустити, що незважаючи на порушення процесів детоксикації, белковосинтезуюча функція печінки збережена.

Стан біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП ($M \pm m$), $n=45$

Показники	Інтактні щури (контроль)	Моделю НАЖХП	P
АЛТ, Од/л	81,40±1,83	107,00±5,33	< 0,001
АСТ, Од/л	193,62±5,10	156,27±8,04	< 0,01
Індекс де Рітіса	2,38±0,06	1,48±0,09	< 0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	4,04±0,14	5,85±0,24	< 0,01
Білірубін прямий, мкмоль/л	1,31±0,03	2,17±0,42	< 0,01
Білірубін непрямий, мкмоль/л	2,74±0,13	3,68±0,45	< 0,02
Білок загальний, г/л	68,70±2,74	65,33±0,84	> 0,2
Креатинін, мкмоль/л	47,80±0,63	57,43±2,84	< 0,01
Сечовина, ммоль/л	2,80±0,27	6,67±0,21	< 0,001
Mg ²⁺ /Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	9,11±0,93	11,75±0,67	< 0,05
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	6,40±0,62	3,72±0,24	< 0,01
МДА, нмоль/ (хв·мг)	5,94±0,21	7,79±0,31	< 0,001
Каталаза, %	76,70±1,52	68,91±2,14	< 0,02
Лужна фосфатаза, Од/л	369,19±12,41	455,22±20,61	< 0,01

Примітка. p_1 – розраховано між показниками дослідною та контрольною (інтактні) групами щурів.

Слід відмітити, що дисбаланс виникає не тільки з боку детоксикаційної функції печінки, але й у процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, про що свідчать різноспрямовані зміни активності АТФ-аз. Якщо активність Mg²⁺/Ca²⁺-залежної АТФ-ази зростає ($p < 0,05$), то активність Na⁺/K⁺-залежної АТФ-ази знижується ($p < 0,01$). Оскільки активність останньої пов'язана з транспортом іонів, які забезпечують трансмембранний електрохімічний потенціал – основний елемент енергозабезпечення життєдіяльності клітини, можна припустити, що окреслені вище зрушення

обміну речовин, в тому числі накопичення ліпідів, обумовлено порушенням йонозалежних складових енергозабезпечення.

Одночасно має місце радикальне підвищення вмісту продуктів ПОЛ ($p < 0,001$) та зниження активності антиоксидантного ферменту – каталази ($p < 0,02$), тобо спостерігається активування процесів, які обумовлюють руйнування клітинних мембран та послаблюють процеси їх захисту.

Одночасно зростає активність лужної фосфатази ($p < 0,01$) – ферменту, що вивільняє фосфор, в тому числі з фосфоліпідів мембран гепатоцитів.

Отже можна припустити, що процеси функціонування гепатоцитів будуть серйозно порушені завдяки вищеописаним патологічним змінам, що й пояснює накопичення ліпідів у них.

3.1.2 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково водний розчин бішофіту.

При аналізі отриманих даних стає зрозумілим, що застосування у щурів з моделлю НАЖХП водного розчину бішофіту призводить до суттєвих позитивних змін показників метаболізму. Результати біохімічних досліджень наведені у табл. 3.2.

Перш за все, слід відмітити зменшення активності АлАТ ($p < 0,05$), але цей фермент залишається дещо вище норми. Водночас майже вдвічі порівняно з некорегованою моделлю, підвищується активність АсАТ ($p < 0,001$). Відповідно, індекс де Рітиса перевищує норму. Все це свідчить про значне посилення і збалансованість функції переамінування печінки. Водночас спостерігається деяке збільшення рівня загального білірубину в плазмі крові за рахунок прямої фракції ($p < 0,05$). Це дає підстави вважати, що жовчоутворення в печінці під впливом бішофіту дещо пригнічується. Змін з боку белковосинтезуючої функції печінки не відбувається.

Звертає на себе увагу відновлення вмісту креатиніну в плазмі ($p < 0,01$), тобто забезпечення діяльності м'язової системи відновлюється до оптимального, вірогідно за рахунок покращення енергоутворюючої функції.

Оскільки це супроводжується радикальним зменшенням концентрації сечовини, можна вважати, що активність катаболічних процесів в тканинах піддослідних тварин значно зменшується, мабуть завдяки змінам детоксикаційної функції печінки.

Таблиця 3.2

Динаміка біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, ($M \pm m$), $n=40$

Показники	Модель НАЖХП	Вплив водного розчину бішофіту в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	107,00±5,33	91,24±3,28	< 0,05
АСТ, Од/л	156,27±8,04	307,12±22,61	< 0,001
Індекс де Рітиса	1,48±0,09	3,37±0,23	< 0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,85±0,24	6,16±0,82	< 0,5
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,17±0,42	3,51±0,39	< 0,05
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,68±0,45	2,65±0,44	< 0,2
Білок загальний, г/л	61,33±0,84	63,28±0,79	< 0,2
Креатинін, мкмоль/л	57,43±2,84	43,31±2,91	< 0,01
Сечовина, ммоль/л	6,67±0,21	4,46±0,28	< 0,001
Mg ²⁺ / Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	10,78±0,36	< 0,5
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	7,38±0,27	< 0,001
МДА, нмоль/ (хв·мг)	7,79±0,31	5,89±0,22	< 0,001
Каталаза, %	68,91±2,14	78,09±2,11	< 0,02
Лужна фосфатаза, Од/л	455,22±20,61	388,63±18,77	< 0,01

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Позитивні зміни в системі ПОЛ/АОЗ (зниження вмісту МДА ($p < 0,001$) та підвищення активності каталази ($p < 0,001$)) дозволяє вважати, що цілісність мембран клітин відновлюється.

Що стосується активності АТФаз, то активність Na^+/K^+ -залежної АТФазиди підвищується вдвічі, тобто трансмембранний транспорт йонів, що беруть участь в процесах енергоутворення, значно активізується. Відповідно, енергозабезпечення функціонування гепатоцитів відновлюється, а це позитивно впливає на перебіг всіх ланок метаболізму.

Що стосується активності лужної фосфатази, то її рівень зменшується майже до значення контролю ($p < 0,01$), тобто стан обміну фосфору у тварин цієї підгрупи відновлюється, що позитивно впливає на синтез фосфоліпідів та на перебіг процесів життєдіяльності, пов'язаних з мембранами.

В цілому, можна стверджувати, що застосування бішофіту покращує функцію детоксикації печінки і сприяє збереженню клітинних мембран.

3.1.3 Оцінка стану метаболізму у піддослідних шурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3,0–4,0 г/л) Нинівського родовища Львівської області. Згідно даним, наведеним у табл. 3.3, під впливом внутрішнього прийому даної мінеральної води спостерігалось підвищення активності АсАТ ($p < 0,001$) та деяке зниження активності АлАТ. Крім того, співвідношення активності даних ферментів також наближується до значень контролю. Можна припустити, що під впливом даної МРВ відновлюються процеси трансамінування у гепатоцитах, тобто поліпшується функція детоксикації, що підтверджується нормалізацією індексу де Рітиса ($p < 0,001$).

Паралельно простежується нормалізація рівня загального білірубину ($p < 0,01$) за рахунок його непрямой фракції у плазмі, що свідчить на користь відновлення процесів жовчоутворення та жовчовиділення, які тісно пов'язані з перебігом процесів детоксикації на рівні гепатоциту.

Оскільки одночасно відбувається зниження рівня сечовини ($p < 0,001$), можна зробити висновок про зниження інтенсивності накопичення токсичних метаболітів у організмі щурів, що апіорно поліпшує процеси життєдіяльності.

Таблиця 3.3

Динаміка біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому сульфатної МРВ свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л)

Нинівського родовища Львівської області, ($M \pm m$), $n=40$

Показники	Моделль НАЖХП	Вплив МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0–4,0 г/л в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	107,00±5,33	98,66±2,53	< 0,2
АСТ, Од/л	156,27±8,04	206,11±4,48	< 0,001
Індекс де Рітіса	1,48±0,09	2,10±0,05	< 0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,85±0,24	4,52±0,33	< 0,01
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,17±0,42	2,29±0,27	> 0,5
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,68±0,45	2,23±0,10	< 0,01
Білок загальний, г/л	61,33±0,84	68,19±0,97	< 0,2
Креатинін, мкмоль/л	57,43±2,84	53,31±2,91	< 0,5
Сечовина, ммоль/л	6,67±0,21	3,56±0,27	< 0,001
Mg ²⁺ / Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	8,75±0,59	< 0,01
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	4,77±0,25	< 0,01
МДА, нмоль/ (хв·мг)	7,79±0,31	6,85±0,27	< 0,05
Каталаза, %	68,91±2,14	74,19±2,12	> 0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	455,22±20,61	422,66±18,30	< 0,5

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Поліпшення функціонування печінкових клітин та звільнення їх від патологічного відкладення ліпідів може бути обумовлено й поліпшенням мембранозв'язаних процесів енергозабезпечення. На користь цього припущення свідчить вірогідне зниження активності Mg^{2+}/Ca^{2+} залежної АТФ-ази на тлі підвищення активності Na^+/K^+ -залежної АТФ-ази, в результаті чого їх співвідношення наближується до норми. Зміни активності АТФ-аз та їх збалансування свідчать про відновлення, хоча й не повне, енергозалежного трансмембранного транспорту йонів, що сприятливо впливає на процеси життєдіяльності.

Одночасно відбувається вірогідне зниження вмісту продуктів ПОЛ ($p < 0,05$) на тлі тенденції до зростання активності каталази ($p > 0,05$), тобто спостерігається обмеження інтенсивності процесів вільно радикального окислення ліпідів, що позитивно впливатиме на стан мембрани гепатоциту.

Активність лужної фосфатази залишається без змін – вочевидь відновлення фосфоліпідів не відбувається, що не дає можливост відновити якість мембрани.

Тобто вплив даної МВ має одно спрямованість з впливом бішофіту, але ця МВ менш виразно впливає на стан клітинних мембран.

3.1.4 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5–7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області. Результати дослідження показників деяких ланок метаболізму у піддослідних щурів наведені у табл. 3.4. Згідно з цими даними, пиття щурами з моделлю НАЖХП даної МРВ супроводжувалося вірогідним підвищенням активності АсАТ ($p < 0,001$) на тлі відсутності змін АлАТ. Внаслідок цього баланс активності (індекс де Рітіса) цих ферментів зазнавав нормалізації, тобто можна вважати, що процеси переамінування – основа детоксикаційної функції печінки, під впливом досліджуваної МРВ

поверталися до вихідної збалансованості, але залишалися дещо активованими.

Таблиця 3.4

Динаміка біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому сульфатної МРВ свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5–7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області, (M±m), n=40

Показники	Моделль НАЖХП	Вплив МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5–7,5 г/л в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	107,00±5,33	99,97±3,29	< 0,5
АСТ, Од/л	156,27±8,04	212,09±2,95	< 0,001
Індекс де Рітіса	1,48±0,09	2,13±0,09	< 0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,85±0,24	4,63±0,27	< 0,01
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,17±0,42	1,89±0,11	> 0,5
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,68±0,45	2,73±0,17	< 0,01
Білок загальний, г/л	61,33±0,84	70,03±1,13	< 0,001
Креатинін, мкмоль/л	57,43±2,84	49,23±2,90	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,67±0,21	2,80±0,28	< 0,001
Mg ²⁺ / Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	8,59±0,61	< 0,01
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	4,88±0,24	< 0,01
МДА, нмоль/ (хв·мг)	7,79±0,31	6,72±0,25	< 0,05
Каталаза, %	68,91±2,14	74,39±2,19	> 0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	455,22±20,61	415,67±19,45	< 0,2

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Водночас спостерігається зменшення вмісту білірубину (p<0,01) в плазмі крові, тобто має місце активація процесів жовчоутворення та

жовчовиділення, що добре узгоджується з посиленням детоксикаційних процесів. Але повної нормалізації вмісту загального білірубину та співвідношення його фракцій не відбувається. Вочевидь це пов'язане зі збереженням недостатності переамінування.

На користь покращення детоксикаційної функції печінки свідчить нормалізація рівня сечовини ($p < 0,001$) та тенденція до відновлення вмісту креатинину ($p > 0,05$). Слід звернути увагу на покращення білкового обміну ($p < 0,001$).

На наш погляд, особливості змін показників метаболізму можуть бути пов'язані з особливостями впливу застосованого розведення мінеральної води, що вивчається, на активність енергозалежного трансмембранного транспорту. Згідно з даними таблиці, активність Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФази нормалізується ($p < 0,01$), а активність Na^+/K^+ -АТФази хростає ($p < 0,01$).

Таким чином, позитивні зміни в енергозабезпеченні транспорту йонів відбуваються, але незбалансованість і порушення інтенсивності цих процесів залишаються, тобто негативні зміни в процесах життєдіяльності теж.

Крім того, залишаються негативні зміни стану мембран клітин. Про це свідчать: зменшення ($p < 0,05$), але не відновлення до рівня норми вмісту МДА, деяке підвищення ($p > 0,05$), але не нормалізація активності каталази, тобто умови для пошкодження мембран залишаються, але їх інтенсивність зменшується, що створює умови для підтримання запального процесу у печінці. Крім того, спостерігається незначне зниження активності лужної фосфатази, але її активність залишається вище норми ($p < 0,05$), тобто повного відновлення обміну фосфоліпідів не відбувається, що сприяє зниженню якості мембран.

В цілому можна вважати, що МРВ у розведенні 6,5–7,5 г/л Нинівського родовища Львівської області позитивно впливає на обмін речовин в печінці в організмі щурів з моделлю НАЖХП, але цього впливу недостатньо для його повної нормалізації, тобто залишаються умови для пошкодження мембран гепатоцитів.

3.1.5 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»). Результати вивчення деяких показників стану метаболізму у щурів з моделлю НАЖХП при використанні МВ «Лужанська» наведені у таблиці 3.5.

Згідно з отриманими даними, під впливом МВ «Лужанська» не простежується тенденції до змін активності трансаміназ, індекс де Рітиса практично не змінюється. Це свідчить про відсутність суттєвих змін у детоксикаційній функції печінки (залишається пригніченими переамінування) під впливом даної МВ.

Водночас спостерігається значне зменшення концентрації загального білірубину у плазмі крові ($p < 0,001$) за рахунок непрямой фракції, тобто можна вважати, що посилюється жовчогінна функція печінки, що може бути непрямим впливом на інтенсивність процесів детоксикації.

Оскільки розвиток НАЖХП не супроводжується порушенням білковосинтезуючої функції печінки, вживання піддослідними щурами МВ «Лужанська» теж не викликає суттєвих змін рівня загального білка.

Згідно з даними табл. 3.1.5 вміст креатинину ($p < 0,01$) та сечовини ($p < 0,001$) в плазмі крові щурів з НАЖХП, що отримували МВ «Лужанська», вірогідно знижувався. Можливо це пов'язане з посиленням жовчовивідної функції, завдяки чому ці токсичні метаболіти прискорено виводяться з організму, що сприяє зменшенню ксенобіотичного навантаження на системи детоксикації.

За результатами визначення активності транспортних АТФ-аз у піддослідних щурів встановлено зниження активності Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФази ($p < 0,05$) та підвищення Na^+/K^+ -АТФази ($p < 0,01$). Одночасно відновлюється співвідношення активності цих ферментів, що призводить до упорядкування енергозалежного трансмембранного транспорту і, відповідно, до наближення до звичайного рівня активності процесів енергозабезпечення. В той же час, активність цих ферментів продовжує відрізнятися від контролю, що свідчить

про відсутність повного відновлення процесів енергозабезпечення життєдіяльності.

Таблиця 3.5

Динаміка біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатно-натрієвої МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»), ($M \pm m$), $n=40$

Показники	Моделль НАЖХП	Вплив МВ свр. № 4-Е в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	107,00±5,33	100,00±2,36	< 0,5
АСТ, Од/л	156,27±8,04	166,24±3,87	< 0,5
Індекс де Рітиса	1,48±0,09	1,66±0,08	< 0,5
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,85±0,24	4,03±0,18	< 0,001
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,17±0,42	1,89±0,34	> 0,5
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,68±0,45	2,11±0,21	< 0,01
Білок загальний, г/л	61,33±0,84	67,59±0,88	< 0,2
Креатинін, мкмоль/л	57,43±2,84	43,81±3,91	< 0,01
Сечовина, ммоль/л	6,67±0,21	4,06±0,29	< 0,001
Mg ²⁺ / Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	9,35±0,39	< 0,05
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	4,88±0,29	< 0,01
МДА, нмоль/ (хв·мг)	7,79±0,31	6,40±0,25	< 0,01
Каталаза, %	68,91±2,14	75,12±3,18	> 0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	455,22±20,61	400,76±11,29	< 0,05

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

Що стосується активності процесів ПОЛ, то оскільки вміст МДА значно зменшується ($p < 0,01$), можливо вважати, що вони гальмуються, але повної нормалізації не простежується. Між тим, тенденція до підвищення активності

каталази ($p > 0,05$) свідчить про покращення захисту мембран клітин. Поряд з цим, знижується активність лужної фосфатази ($p < 0,05$), що свідчить про покращення обміну фосфоліпідів. В сукупності з позитивними змінами в системі ПОЛ/АОС, це свідчить про позитивні зміни в стані мембран.

В цілому, отримані дані свідчать про позитивний вплив на метаболізм піддослідних щурів МВ «Лужанська», але повної його нормалізації не відбувається. В той же час, умови для збереження клітин покращуються.

3.1.6 Оцінка стану метаболізму у піддослідних щурів з моделлю НАЖХП, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»). Оцінка стану комплексу показників обміну речовин у щурів з моделлю НАЖХП при застосуванні МВ «Поляна Квасова» наведено в таблиці 3.6.

Як видно з даних, представлених у таблиці, у піддослідних щурів простежується зниження активності АлАТ ($p < 0,02$) та підвищення активності АсАТ ($p < 0,01$), внаслідок чого активність цих ферментів наближається до значень здорових тварин, що свідчить про значне покращення процесів детоксикації у гепатоцитах. Однак, значення індексу де Рітиса залишається нижче норми ($p < 0,01$), тобто повного відновлення детоксикаційної функції не відбувається.

Паралельно спостерігається зниження рівня загального білірубіну ($p < 0,001$) та його фракцій в плазмі крові, тобто МВ «Поляна Квасова» підсилює функції жовчоутворення та жовчовиділення у піддослідних щурів. Оскільки підвищення жовчовиділення сприяє звільненню організму від токсичних метаболітів, можливо вважати, що відбувається зменшення ксенобіотичного навантаження на організм. А це покращує загальний перебіг процесів життєдіяльності в організмах тварин.

Про зниження ксенобіотичного навантаження на організм піддослідних тварин також свідчить зниження майже до норми вмісту сечовини ($p < 0,001$) та,

хоч недостовірно, креатинину ($p > 0,05$). Крім того, дані зміни можна трактувати і як відображення послаблення процесів катаболізму азотистих сполук, що теж позитивно впливає на перебіг основних процесів життєдіяльності.

Що стосується білковосинтезуючої функції печінки, то оскільки вміст загального білку при некоригованому та корегованому перебігу НАЖХП залишається в межах фізіологічних коливань, можна вважати, що він не страждає.

Здійснення детокискаційної функції в гепатоцитах є процесом енергозалежним. Енергозабезпечення тісно пов'язане з активним трансмембранним транспортом йонів, який, в свою чергу, пов'язаний з активністю системи АТФ-аз. Як бачимо з табл. 3.1.6, під впливом МВ «Поляна Квасова» активність Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФази дещо зменшується ($p < 0,05$), а активність Na^{+}/K^{+} -АТФази збільшується ($p < 0,01$). Тобто спостерігається нормалізація не тільки їхньої активності, але й відновлення збалансованості цих ферментів. Отже можна вважати, що відбувається нормалізація трансмембранного транспорту йонів, що позитивно впливає на перебіг процесів енергоутворення в гепатоцитах.

Паралельно спостерігається зменшення вмісту МДА ($p < 0,01$) на тлі збільшення активності каталази майже до нормальних значень. Це є свідченням послаблення активності процесів перекисного окислення ліпідів та відновлення збалансованості системи ПОЛ/АОЗ. Активізація ПОЛ при розбалансуванні системи ПОЛ/АОЗ супроводжується пошкодженням клітинних мембран. Відновлення нормальної діяльності цієї системи при прийомі МВ «Поляна Квасова» вказує на збереження клітинних мембран. Також про це свідчить нормалізація активності лужної фосфатази ($p < 0,05$), яка приймає участь в обміні фосфоліпідів – основних компонентів мембран.

Таблиця 3.6

Динаміка біохімічних показників у щурів з моделлю НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатно-натрієвої МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»), ($M \pm m$), $n=40$

Показники	Моделль НАЖХП	Вплив МВ свр. № 9-Р в умовах НАЖХП (дослід)	P
АЛТ, Од/л	107,00±5,33	88,06±3,58	< 0,02
АСТ, Од/л	156,27±8,04	186,12±2,48	< 0,01
Індекс де Рітиса	1,48±0,09	2,11±0,02	< 0,001
Білірубін загальний, мкмоль/л	5,85±0,24	3,92±0,33	< 0,001
Білірубін прямий, мкмоль/л	2,17±0,42	1,09±0,22	< 0,05
Білірубін непрямий, мкмоль/л	3,68±0,45	2,80±0,12	< 0,05
Білок загальний, г/л	61,33±0,84	65,80±3,11	< 0,2
Креатинін, мкмоль/л	57,43±2,84	50,02±2,70	> 0,05
Сечовина, ммоль/л	6,67±0,21	3,16±0,22	< 0,001
Mg ²⁺ /Ca ²⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	11,75±0,67	9,84±0,68	< 0,05
Na ⁺ /K ⁺ -АТФаза, мг Р/г тканини	3,72±0,24	5,87±0,27	< 0,01
МДА, нмоль/ (хв·мг)	7,79±0,31	5,85±0,24	< 0,01
Каталаза, %	68,91±2,14	76,09±2,63	> 0,05
Лужна фосфатаза, Од/л	455,22±20,61	322,06±28,50	< 0,05

Примітка. P розраховано між показниками дослідної групи щурів та групи щурів з моделлю НАЖХП.

3.2 Динаміка основних показників структурно-функціонального стану печінки під впливом природних та преформованих чинників у тварин з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки

3.2.1 Структурно-функціональна характеристика печінки здорових щурів.

Печінка здорових щурів має гладку блискучу поверхню, передній край гострий, тканина коричнево-червоного кольору.

При гістологічному дослідженні дольчата організація тканини печінки чітко виражена. У центрі дольки розташована центральна вена, тонкостінна, помірного кровонаповнення. У деяких часточках біля центральної вени зустрічаються невеликі скупчення діapedезно вивільнених лімфоцитів. Гепатоцити приблизно на 2/3 відстані від центральної вени до периферії дольки зібрані у балки, що розходяться радіально (рис. 3.1).

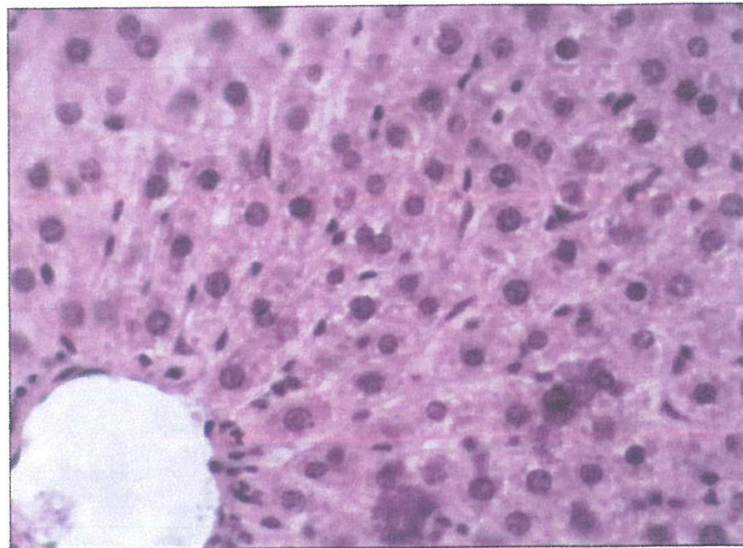


Рис. 3.1 Печінка інтактного щура. Тонкостінна центральна вена. Гепатоцити зібрані в балках. Щілясті міжбалкові простори. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 160$

Гепатоцити неоднакових розмірів, їх цитоплазма гомогенна, помірно базофільна. Ядра у більшості гепатоцитів середніх розмірів, з чіткою межею, помірно забарвлені.

Незначна частина гепатоцитів має збільшене помірно забарвлене ядро з чіткою межею або невелике, округле темно пофарбоване ядро. Також зустрічаються двоядерні гепатоцити. Периферична частина часточки характеризується невпорядкованим розташуванням гепатоцитів, аналогічним вищеописаним. Часточки відділені друг від друга тонкою сполучнотканинною пластинкою з фіброзних волокон та невеликої кількості фібробластів. По кутах дольки тріада з судин та жовчного протока. Міжбалкові простори щілиновидні.

Активність СДГ або рівномірна у всіх гепатоцитах та складає $(6,00 \pm 0,19)$ ум. од. опт. щ.; або у ділянці балок вона станове $(5,00 \pm 0,09)$ ум. од. опт. щ., а за периферією – $(7,00 \pm 0,23)$ ум. од. опт. щ.

Активність ЛДГ рівномірна за всією площиною зрізу та складає $(6,00 \pm 0,13)$ ум. од. опт. щ.

3.2.2 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки. Через 30 діб від початку моделювання НАЖХП візуально печінка не збільшена, поверхня гладка, блискуча, передній край гострий, тканина печінки коричнево-жовтого кольору.

При гістологічному дослідженні часточкова організація печінкової тканини збережена. Центральна вена – тонкостінна, застійно повнокровна. На відміну від інтактних тварин, у експериментальних – в більшій кількості часток, навколо центральної вени, виявляються невеликі скупчення лімфоцитів. Гепатоцити у центральній частині дольки зібрані у балках, які радіально розходяться від центральної вени. Гепатоцити середніх розмірів, цитоплазма їх слабо базофільна, грудчаста. У значної частині гепатоцитів в цитоплазмі спостерігаються жирові вакуолі різних розмірів. Міжбалкові простори розширені. Клітини Купфера по стінкам просторів з набряклими ядрами. Що стосується гепатоцитів, то серед них клітин з двома ядрами не зустрічається. Багато клітин з великими світлозабарвленими ядрами та гепатоцитів з дрібними темними ядрами. Гепатоцити розташовані у неупорядкованому вигляді в периферійній частині часточки. В більшості гепатоцитів ядра середніх розмірів, в частині клітин пренуклеарна зона вільна. При дослідженні площини зрізу спостерігаються міжклітинні гомогенні включення. Міжчасткові пластини візуально потовщені, в них визначаються набряклі ядра фіброцитів (рис 3.2., 3.3).

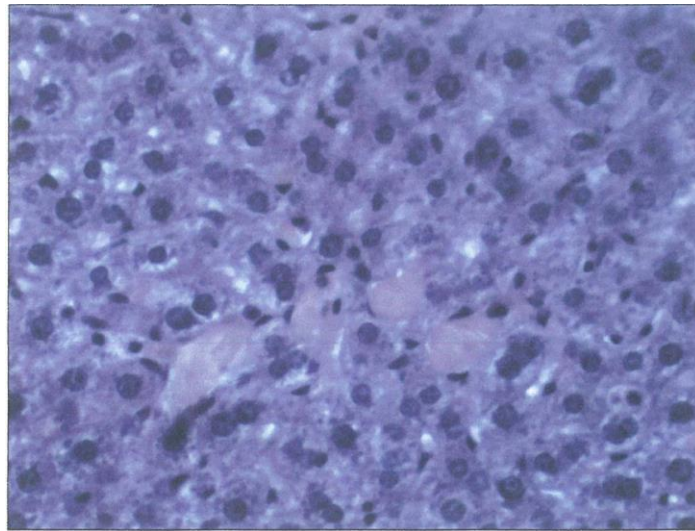


Рис. 3.2 Печінка щура на 30 добу моделювання НАЖХП. Неупорядкованість гепатоцитів. Дрібні вакуолі в цитоплазмі, гомогенні базофільні вклучення. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 160$

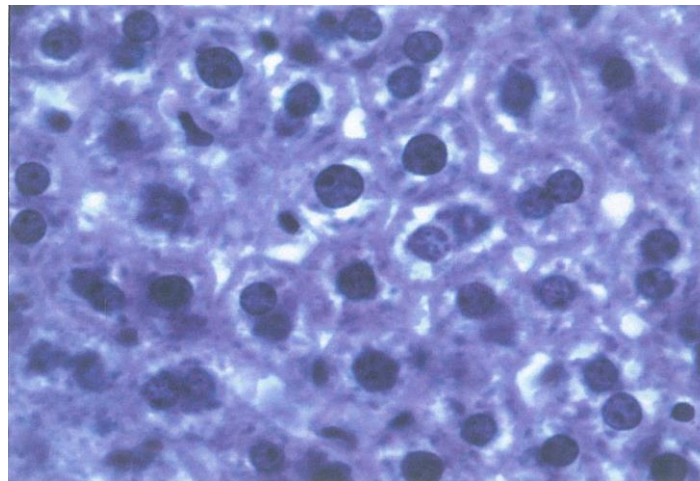


Рис. 3.3 Печінка щура на 30 добу моделювання НАЖХП. Неупорядковані гепатоцити з ліпідними вклученнями різних розмірів. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 300$

Активність СДГ рівномірна за всією площиною зрізу та складає $(5,00 \pm 0,27)$ ум. од. опт. щ. Активність ЛДГ зберігається рівномірною за всієї поверхні зрізу та становить $(6,00 \pm 0,19)$ ум. од. опт. щ.

Вищевказане свідчить про зниження інтенсивності функціональної активності печінки (дистрофії), вочевидь, за рахунок послаблення окисно-

відновлювальних процесів енергетичних циклів та послаблення, у зв'язку з цим, інших складових метаболізму, в тому числі обміну ліпідів.

3.2.3 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково водний розчин бішофіту. Через 30 діб від початку моделювання НАЖХП у щурів, яким з 15 доби досліду вводили внутрішлунково 5 % водний розчин бішофіту у дозуванні 1 % від маси тіла, візуально поверхня печінки гладка, блискуча, передній край гострий, тканина печінки коричневого кольору.

При гістологічному дослідженні відмічене зберігання часточкової організації тканини печінки. Фіброзні пластинки, що розділяють частки звичайного вигляду. У триадах кровоносні судини застійно повнокровні, жовчні протоки звичайного вигляду. Гепатоцити, які розташовані у периферичній частині дольки, утворюють неупорядкований масив. Цитоплазма їх грудчаста, слабо еозинофільна. Ядра в основному великі, округлі, помірного забарвлення, з нечіткими межами. В таких гепатоцитах вакуолі не визначаються. В деяких з цих гепатоцитів спостерігається просвітлення периферійної частини цитоплазми, що свідчить про посилення внутриклітинного репаративного потенціалу (рис 3.4).

У центральній частині дольки гепатоцити зібрані у балках. Основна їх частина відповідає вищенаведеному опису. Однак, частина гепатоцитів характеризується гомогенною, слабо базофільною цитоплазмою та невеликим округлим чітким ядром, темно забарвленим. У таких клітинах визначаються дрібні поодинокі жирові вакуолі. Міжбалкові простори розширені. Клітини Купфера на їхніх стінках з набряклими овальними ядрами. Центральна вена застійно повнокровна, навколо неї в деяких дольках невеликі скупчення діapedезних лімфоцитів.

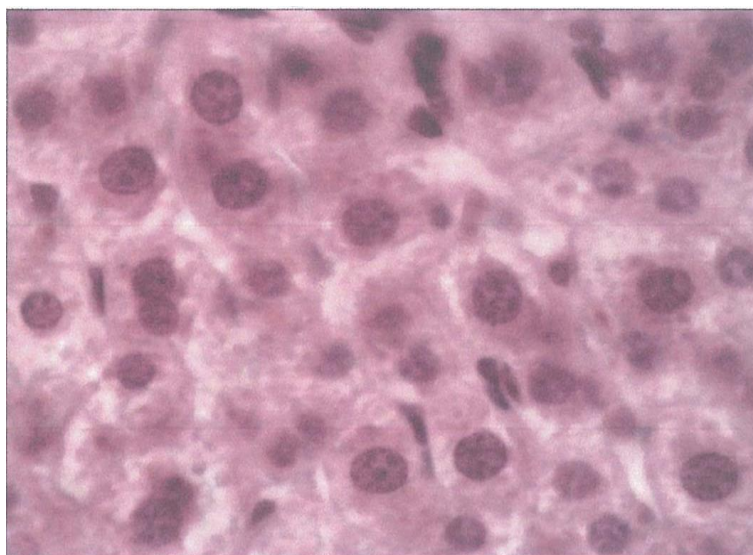


Рис. 3.4 Печінка щура з моделлю НАЖХП, який отримував 5 % водний розчин бішофіту. Неупорядкованість гепатоцитів, ядра збільшені. З чіткою межею, поодинокі двоядерні гепатоцити. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 300$

Активність СДГ дифузна по всьому зрізу та складає $(7,00 \pm 0,15)$ ум. од. опт. щ.; активність ЛДГ також дифузна та становить $(6,00 \pm 0,17)$ ум. од. опт. щ.

Отримані дані свідчать про добре енергозабезпечення функції печінки, в тому числі процесів детоксикації та, відповідно, покращенню структурно-функціональних характеристик гепатоцитів.

3.2.4 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3,0–4,0 г/л) Нинівського родовища Львівської області. За візуальною оцінкою стану печінки, після завершення експерименту вона зберігає блискучу, вологу поверхню, її передній край загострений, колір тканини коричневий. При мікроскопічному дослідженні визначається зберігання часткової організації структури печінкової тканини. Міжчасткові інтерстиціальні перегородки тонкі, щільні, створені із щільноупакованих фіброзних волокон та невеликої кількості фіброцитів. Виділити фіброцити

візуально від волокон не можливо. Самі волокна довгі, ніжні. Судини триад тонкостінні, помірного кровонаповнення. Міжчасткові жовчні протоки такі ж. У центрі дольки розташована центральна вена, з декілька потовщеною (фіброзованою) стінкою, кровонаповнення помірне. Навколо судин триад лімфоцитів не виявлено. Біля центральної вени зустрічаються пооднокі лімфоцити. Гепатоцити у 2/3 центральної частини дольки зібрані у балки, в решті частини вони формують неструктурований масив. Міжбалкові простори розширені. Клітини Купфера плоскі.

Цитоплазма гепатоцитів гомогена, слабо базофільна. Звертає на себе увагу те, що по зрізу щільність цитоплазми гепатоцитів неоднакова, а це обумовлює нерівномірність її забарвлення. В окремих гепатоцитах зустрічаються дрібні вакуолі у невеликій кількості. Двохядерних клітин не виявлено. У більшості гепатоцитів ядро невелике, темно забарвлене. У частині гепатоцитів ядро округле, середній розмірів, помірного забарвлення з нечітким краєм (рис. 3.5).

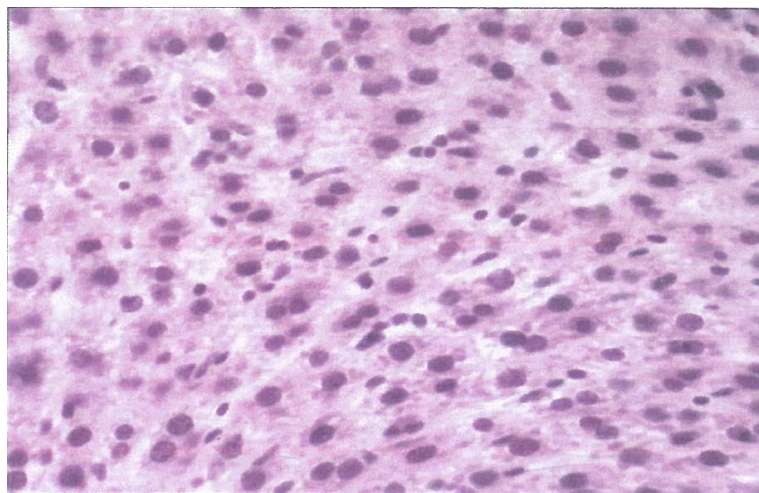


Рис. 3.5 Печінка щура з моделлю НАЖХП, який отримувач МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/л. Неупорядковані гепатоцити периферії часточки. Поширені міжбалкові простори. Дрібні вакуолі в частині гепатоцитів. Ядра гепатоцитів різного розміру. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 160$

Активність СДГ в гепатоцитах частки однакова за всією її площиною та складає $(6,00 \pm 0,15)$ ум. од. опт. щ. Активність ЛДГ також однакова по зрізу частки та становить $(6,00 \pm 0,23)$ ум. од. опт. щ. Тобто можливо стверджувати про відновлення інтенсивності окислювально-відновлювальних реакцій.

3.2.5 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково сульфатну МРВ свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5–7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області. Після завершення експерименту проводилося макроскопічне дослідження печінки, при якому встановлено, що поверхня печінки гладка, блискуча, волога, передній край загострений, колір тканини коричневий.

При мікроскопічному дослідженні встановлено, що часточкова організація структури печінкової тканини збережена. Міжчасткові інтерстиціальні пластини щільні, складені з фіброзних волокон, що зливаються та створені з невеликої кількості фібробластів (рис. 3.6).

Судини триад помірного кровонаповнення, з деяким фіброзом стінки, міжчасткові жовчні протоки вільні, тонкостінні.

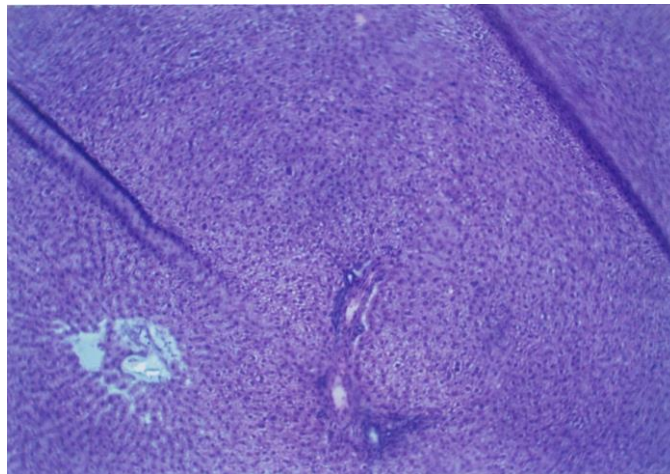


Рис. 3.6 Печінка щура з моделлю НАЖХП, який отримував МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5–7,5 г/л. Фіброз судин триад, повнокров'я центральної вени. Гепатоцити зі звільненою периферією цитоплазми. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 100$

Гепатоцити у дольках, як і у всіх попередніх групах на 2/3 площі центра частки зібрані в балках, на решті простору представлені неупорядкованим масивом. Центральна вена з фіброзом стінки, застійно повнокровна. Діапедезний вихід лімфоцитів не фіксується. Гепатоцити у часточках здебільшого середніх розмірів, хоча зустрічаються й дрібні. Цитоплазма слабо базофільна, в перінуклеарній зоні вона більш світло забарвлена, ніж по периферії, в цілому цитоплазма гомогенна. Ядра гепатоцитів в основному дрібні, темні, хоча в частині клітин вони помірно збільшені чи світлозабарвлені з нечіткими межами. Міжбалкові простори поширені. Клітини Купфера на їх стінках плоскі. Прояви дистрофічних змін відсутні, як і ознаки запалення, але проявів посилення репарації не спостерігається.

Гістоензиматичні дослідження показали, що активність СДГ однакова по всій поверхні зрізу та складає $(6,00 \pm 0,17)$ ум. од. опт. щ. Активність ЛДГ також монотонна по поверхні зрізу частки та станове $(6,00 \pm 0,27)$ ум. од. опт. щ.

3.2.6 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»). Після завершення експерименту моделювання НАЖХП, з 15 доби якого тварини отримували внутрішньошлунково МВ «Лужанська» в кількості 1 % маси тіла, візуальне дослідження печінки продемонструвало, що її поверхня гладка, блискуча, волога, передній край загострений, тканина коричневого кольору.

При мікроскопічному дослідженні визначається зберігання часткової організації тканини печінки. У центрі частки вена розширена, помірно повнокровна. У досліджених препаратах скупчення лімфоцитів навколо центральної вени не визначається. Гепатоцити зібрані у радіальні балки, приблизно на 2/3 відстані від центру до міжчасткової пластини. Решта третини частки заповнена неупорядкованими гепатоцитами. Гепатоцити

здебільшого середніх розмірів, зустрічаються окремі клітини чи групи невеликих гепатоцитів (рис. 3.7).

Цитоплазма у гепатоцитах гомогенна, темно-еозинофільна, в деяких – по периферії світлозабарвлена. Ядра у більшості гепатоцитів невеликі, темно забарвлені, є клітини з великими нечіткими межами, соковито забарвленими ядрами. Пооднокі гепатоцити містять пікнотичні ядра. На зрізах не визначаються двоядерні клітини. У цитоплазмі гепатоцитів вакуолей не визначено. Міжбалкові простори поширені. Міжчасткові прошарки візуально потовщені, утворені потовщеними, грубими волокнами. Судини тріад та межчасткові протоки звичайного вигляду, помірного наповнення.

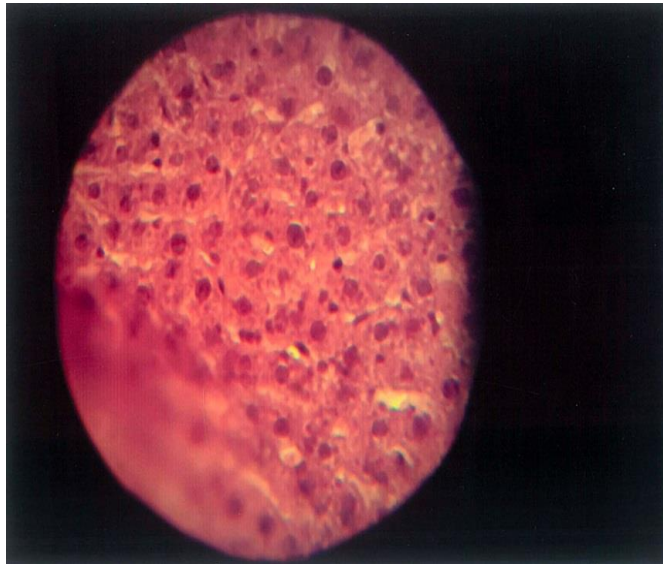


Рис. 3.7 Печінка щура з моделлю НАЖХП, який отримував МВ «Лужанська». Поширення міжбалкових просторів. Гепатоцити без вакуолей, в деяких зниження щільності периферії цитоплазми. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 160$

Наявність пікнотичних ядер дозволяє вважати, що залишкові ознаки дистрофічних процесів все ж таки залишаються.

При проведенні гістоензиматичних досліджень активність СДГ у клітинах центра частки оцінюється в $(6,00 \pm 0,21)$ ум. од. опт. щ., а в клітинах периферії – $(5,00 \pm 0,15)$ ум. од. опт. щ.

Активність ЛДГ однакова за всією поверхнею зрізу та складає у клітинах центру частки ($6,00 \pm 0,21$) ум. од. опт. щ., а в клітинах периферії частки – ($7,00 \pm 0,30$) ум. од. опт. щ. тобто має місце зміщення акценту окислювально-відновлювальних реакцій в бік анаеробних процесів.

3.2.7 Структурно-функціональна характеристика печінки щурів з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки, що отримували внутрішньошлунково борну гідрокарбонатно-натрієву МВ середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»). По завершенню експерименту візуальна оцінка печінки виявила її гладку, блискучу поверхню, край рівний, колір – коричнево-багровий.

При мікроскопічному дослідженні печінки визначається зберігання часткової організації тканини. Міжчасткові прошарки тонкі, звичайного вигляду, в них в невеликій кількості визначаються овальні ядра фібробластів. Судини триад тонкостінні, помірноповнокровні, жовчні протоки вільні. У центрі дольки розташована розширена центральна вена. Лімфоцитарних скупчень біля неї не визначається. Гепатоцити мають деякі відмінності. У радіальних балках зібрані клітини середніх розмірів з гомогенною, слабо базofilною цитоплазмою, крупним, чітким, добре профарбованим ядром. У зоні неупорядкованого розподілення гепатоцитів клітини дрібні, цитоплазма темно пофарбована. Двохядерні клітини у частці не визначаються. Міжбалкові простори неоднакової ширини. У частині дольок вони щелевидні, у частині – розширені, з набуханням клітин Купфера. У гепатоцитах жирових крапель чи вакуолей не виявлено, але мають місце слабко еозинофільні включення (рис 3.8).

При гістоензиматичному дослідженні в гепатоцитах центральної частини дольки активність СДГ складала ($6,00 \pm 0,23$) ум. од. опт. щ., в гепатоцитах периферичної частини вона була нижче та становила ($5,00 \pm 0,15$) ум. од. опт. щ.

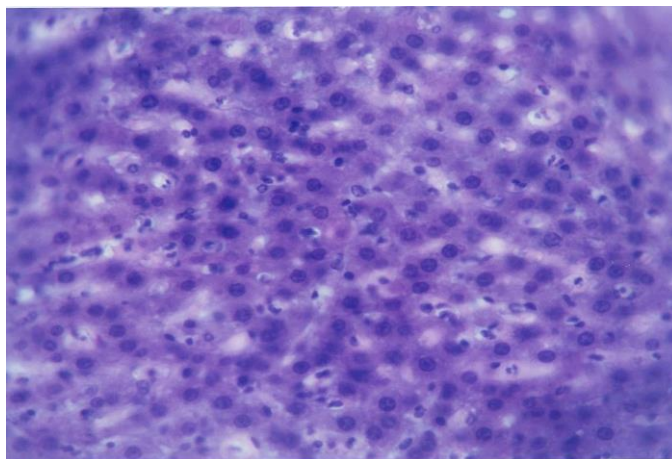


Рис. 3.8 Печінка щура з моделлю НАЖХП, який отримувач МВ «Поляна Квасова». Розширення міжбалкових просторів. Вакуолі не визначаються. Слабо еозинофільні вclusions. Фарбування: гематоксилін-еозин. Збільшення: $\times 160$

Активність ЛДГ однакова по всьому зрізу дольки та складає $(6,00 \pm 0,13)$ ум. од. опт. щ.

Можна вважати, що у центральній частині дольки відновилася нормальна життєдіяльність гепатоцитів.

Висновок. Таким чином, результати наших досліджень продемонстрували, що розвиток НАЖХП у експериментальних тварин характеризується розвитком жирової дистрофії гепатоцитів (наявність ліпідних вакуолей, грудчатість цитоплазми), появою окремих елементів запальної реакції (скупчення лімфоцитів, набряк) та інактивацією репаративних процесів. Одночасно змінюється активність основних окисно-відновлювальних ферментів в тканині печінки: в частині гепатоцитів вона слабшає, в частині – зберігається на колишньому (контрольному) рівні, що надає препаратам плямистий вигляд.

Згідно біохімічного дослідження, розвиток НАЖХП супроводжується послабленням та розбалансуванням детоксикаційних процесів, внаслідок чого здійснюється накопичення токсичних метаболітів в організмі щурів, причому послаблення функції детоксикації не компенсується посиленням

виведення токсиканта за рахунок підвищення жовчовиділення. Білковосинтезуюча функція печінки збережена.

Слід зазначити, що дисбаланс виникає не тільки з боку детоксикаційної функції печінки, а й в процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, про що свідчать різноспрямовані патологічні зміни активності АТФ-аз. Це дає змогу припустити, що зазначені вище зрушення обміну речовин, в тому числі накопичення ліпідів, обумовлені, ще й порушеннями йонозалежних процесів енергозабезпечення. Одночасно має місце радикальне підвищення вмісту продуктів ПОЛ та зниження активності антиоксидантного захисту, що свідчить про активацію процесів, які обумовлюють руйнування клітинних мембран і послаблюють їх захист. Оскільки паралельно зростає активність лужної фосфатази – ферменту, який вивільнює фосфор, в тому числі з фосфоліпідів мембран гепатоцитів, то можна припустити, що процеси функціонування гепатоцитів серйозно порушені, що і пояснює накопичення ліпідів в них.

Використання природних та преформованих лікувальних чинників (водний розчин бішофіту, мінеральні води) надає односпрямованого позитивного впливу на структурно-функціональні та метаболічні характеристики печінки.

З боку структурно-функціональних характеристик печінки цей вплив проявляється зникненням або суттєвим зменшенням кількості та розмірів ліпідних вакуолей. Слід зауважити, що вираженість цих позитивних проявів неоднакова при використанні різних природних засобів. Застосування лужних МВ («Лужанська», «Поляна Квасова») супроводжується зникненням ліпідних вакуолей та зникненням елементів запальної реакції. Застосування бішофіту – зберіганням поодиноких вакуолей по периферії часточки на тлі зникнення набряку та скупчень лімфоцитів. Використання МВ свр. № 3-К різного розведення супроводжується зберіганням ліпідних вакуолей лише в поодиноких гепатоцитах по усій площині часточки та відсутністю окремих ознак запалення.

Слід зауважити, що використання природних та преформованих лікувальних чинників не призводило до появи серед гепатоцитів клітин з двома ядрами, тобто відновлення репаративних можливостей тканини печінки не відбувалося.

Позитивний вплив мінеральних вод та водного розчину бішофіту на структурно-функціональні параметри тканини печінки піддослідних щурів пов'язаний зі змінами метаболізму в гепатоцитах. Перш за все, слід вказати на те, що позитивні зміни в гепатоцитах напряду не корелюють з активністю процесів переамінування. Така теза підтверджується тим, що при застосуванні бішофіту та МРВ свр. № 3-К в різному розведенні активність реакцій переамінування відновлюється, але структурно залишаються ознаки ліпідного гепатозу. В той же час, МВ «Лужанська» та «Поляна Квасова» відновлюють структуру печінки, але активність реакцій переамінування при використанні МВ «Лужанська» залишається пригніченою.

Більш виражений вплив, на наш погляд, має баланс енергозалежних процесів трансмембранного транспорту. Відновлення балансу активності АТФ-аз при застосуванні лужних МВ, та бішофіту сприяють зникненню або дуже значному зменшенню (до залишкових) проявів ліпідного гепатозу. На відміну від цього, застосування сульфатних МВ різного розведення відновлює баланс активності АТФ-аз більш якісно, хоча залишки ліпідного гепатозу в гепатоцитах візуально більш виражені.

Отримані результати експериментальних випробувань обґрунтовують доцільність проведення клінічних досліджень щодо вивчення ефективності мінеральних вод та водного розчину бішофіту у хворих на НАЖХП.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of*

Education, Health and Sport. 2017. Vol. 7, N 5. P. 983–995. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230>.

2. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhaïlenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194> (*Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

3. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, Н. В. Драгомирецька, В. Л. Михайленко. *Art of medicine*. 2018. № 3 (7). С. 186–189. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні експериментальних досліджень, узагальненні результатів, підготовці статті*).

4. Заболотна І. Б. Ефективність мінеральних вод у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. *Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання)*: 17-та міжнар. наук. – практ. конф. м. Львів, 2018: зб. наук. статей. Львів, 2018. С. 206–209.

5. Заболотная И. Б. Роль минеральных вод в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Modern Science*. 2018. № 2. С. 98–105.

6. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 6. P. 452–457. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346>.

РОЗДІЛ 4

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ

4.1 Характеристика клінічного перебігу захворювання в хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

Для вирішення поставлених задач до дослідження було залучено 390 хворих із вперше виявленою неалкогольною жировою хворобою печінки. Стадія стеатозу печінки була визначена у 237 хворих (60,77 %), а стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 153 пацієнтів (39,23 %). Середній вік пацієнтів коливався від 42 років до 64 років та в середньому складав ($53,28 \pm 4,46$) років. У дослідженні переважно входили жінки – 67,69 % (264 особи), чоловіків було – 126 людина (32,31 %).

Супутня патологія була представлена наступним чином: найчастіше серед пацієнтів з НАЖХП зустрічалася патологія біліарної системи – хронічний некалькульозний холецистит – 164 осіб (42,05 %) та дисфункція сфінктера Одді за біліарним чи панкреатичним типом – 101 хворий (25,89 %), рідше визначали патологію підшлункової залози – хронічний панкреатит – 137 осіб (35,13 %) та синдром подразненого кишечника – 140 пацієнтів (35,89 %), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та хронічний гастрит супроводжували основне захворювання відповідно у 131 (33,59 %) та 129 (33,08 %) обстежених осіб.

Слід вказати, що у дослідження входили пацієнти 65 хворих (16,67 %) із супутньою патологією серцево-судинної системи. Так, супутня ішемічна хвороба серця, а саме стенокардія напруги I ФК спостерігалася у 28 випадках, а супутня есенціальна артеріальна гіпертензія I стадії, 1–2 ступеня, у 37 спостереженнях.

Клінічна картина неалкогольної жирової хвороби печінки характеризувалася переважанням больового та диспепсичного синдромів

(рисунок 4.1). Так, найчастіше пацієнти скаржились на біль або важкість у ділянці правого підребер'я ((64,10±2,43) % осіб), дещо рідше хворі скаржилися на біль або важкість у епігастрії ((36,41±2,44) % випадків) та лівому підребері ((35,38±2,42) % хворих).

Найбільш яскравими проявами диспепсичного синдрому були гіркота у роті та нудота, які непокоїли відповідно (38,97±2,47) % та (34,61±2,41) % опитаних осіб, меншою мірою зустрічалися відрижка повітрям чи кислим ((34,36±2,40) % осіб) та печія ((32,05±2,36) % хворих).

Подібні ознаки синдрому верхньої диспепсії супроводжувалися приявами кишкової диспепсії у вигляді здуття живота ((37,44±2,45) % хворих). При цьому (34,87±2,41) % хворих відмічало закрепи, а (9,49±1,48) % пацієнтів – схильність до проносів.

Дещо рідше у порівнянні з больовим та диспепсичним синдромами у опитаних пацієнтів реєструвалися ознаки астеничного синдрому – на загальну слабкість, швидко втому, поганий сон скаржилося біля третини ((28,46±2,28) %) хворих. Астеничний синдром був більш характерний для пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи та при наявності НАСГ.

Загалом, така різноманітна клінічна картина пояснюється наявністю супутньої патології, адже безпосередньо НАЖХП – захворювання, яке відрізняється олігосимптомністю перебігу [156].

При об'єктивному обстеженні найчастіше визначалась болючість при пальпації правого підребер'я ((52,56±2,53) % осіб) та т. Кера ((34,10±2,40) % хворих). Одночасно виявлялась помірна гепатомегалія та позитивний симптом Ортнера, відповідно, у ((77,44±2,12) % та (76,41±2,15) % випадків).

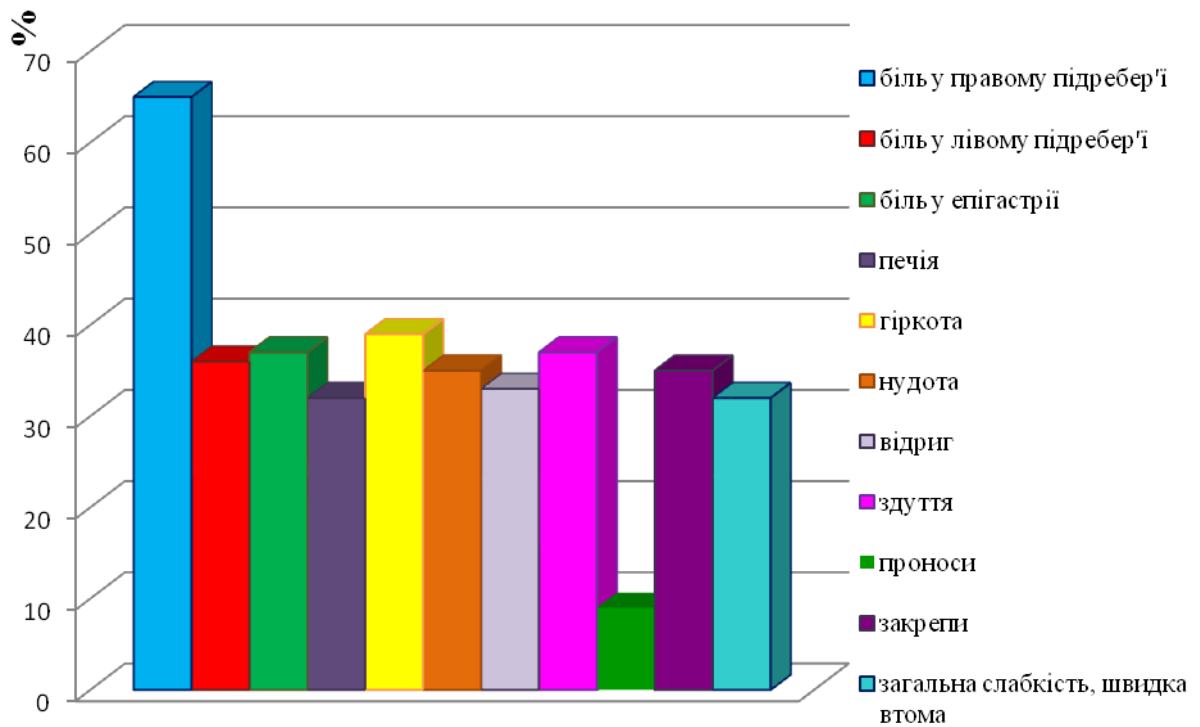


Рис. 4.1 Характеристика скарг хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення, n=390

Дещо рідше (рис. 4.2) реєструвалися болочість у епігастральній ділянці ($(39,23 \pm 2,47)$ % спостережень) та лівому підребер'ї ($(38,46 \pm 2,46)$ % випадків), болочість при пальпації різних відділів кишечника визначалась у $(34,62 \pm 2,41)$ % хворих).

Проведення антропометричного дослідження при поступленні хворих на лікування виявило наступне. Індекс маси тіла у середньому дорівнював $(32,08 \pm 1,34)$ кг/м². При цьому надмірну вагу діагностовано у $(16,41 \pm 1,88)$ % хворих, ожиріння I ступеня у нашому дослідженні зустрічалось найчастіше – $(66,67 \pm 2,39)$ % випадків, ожиріння II ступеня – у $(16,92 \pm 1,89)$ % хворих. Середня маса тіла $(93,16 \pm 3,54)$ кг, середні рост $(1,68 \pm 2,67)$ см. При цьому обвід талії у чоловіків становив у середньому $(108,44 \pm 2,52)$ см, у жінок – $(91,57 \pm 3,14)$ см. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС свідчить про те, що більшість пацієнтів ($(76,74 \pm 2,18)$ %) мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

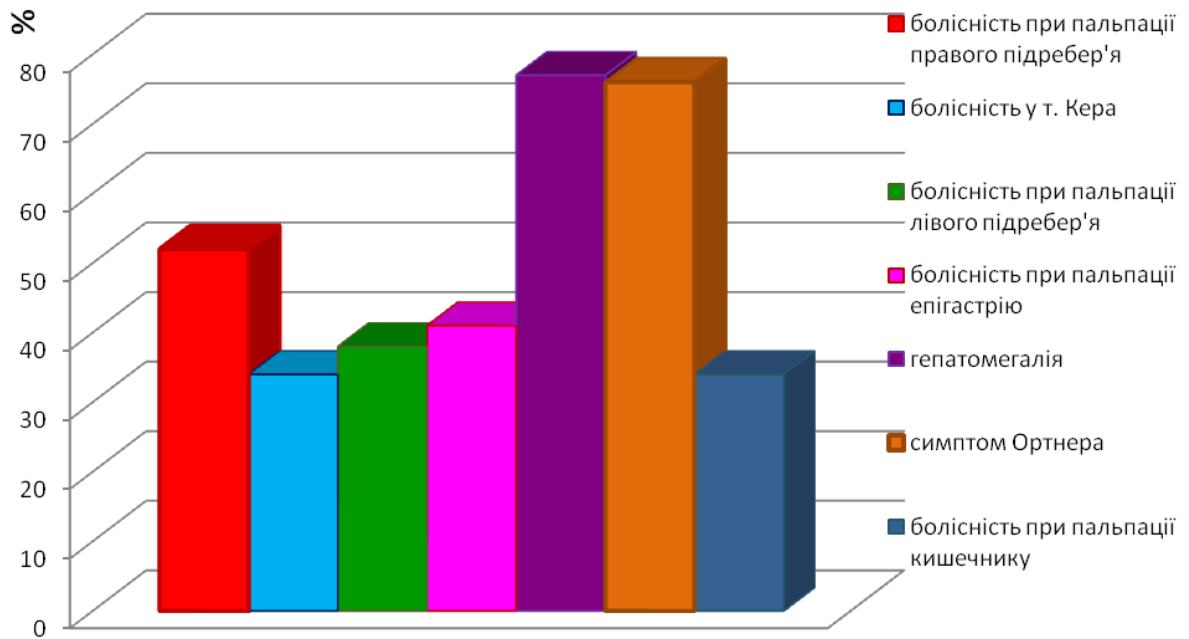


Рис. 4.2 Характеристика об'єктивних симптомів у хворих на НАЖХП та супутню патологію органів травлення, n=390

Скарги, властиві для патології серцево-судинної системи проявлялись болями у ділянці серця стискаючого, пекучого характеру, що виникали при підвищеному фізичному чи емоційному навантаженні ((7,18±1,31) % випадків), відчуттям перебоїв у роботі серця ((6,15±1,24) % хворих), задишку ((5,38±1,14) % хворих) та були характерними для хворих на ІХС.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією скаржились на періодичний головний біль ((9,49±1,48) % осіб), запаморочення ((6,92±1,29) %) та нестабільність артеріального тиску ((8,72±1,43) %).

При об'єктивному огляді пацієнтів виявлені аускультативні ознаки надшлуночкової аритмії у 28 (7,18±1,31) % пацієнтів та тенденцію до тахікардії (середні значення ЧСС склали (86,08±2,76) ударів на хв.).

Слід відмітити, що обстежені хворі несистематично приймали антигіпертензивні, антиаріtmічні препарати до поступлення на лікування.

4.2. Характеристика біохімічного дослідження

Аналіз результатів дослідження функціонального стану печінки виявив, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки переважають порушення ліпідного обміну, які у нашому дослідженні виявлені в абсолютній кількості пацієнтів. Це характеризувалося підвищенням концентрації загального холестерину ($p < 0,02$), у середньому до $(6,36 \pm 0,16)$ ммоль/л (високий ризик), β -ліпопротеїдів, у середньому до $(67,84 \pm 2,19)$ од. ($p < 0,01$), тригліцеридів (середній рівень складав $(2,56 \pm 0,13)$ ммоль/л, ($p < 0,02$)) та ЛПНЩ (середній показник по групі дорівнював $(4,21 \pm 0,18)$ ммоль/л (високий ризик), ($p < 0,01$)). Такі зміни ліпідного спектра крові супроводжувалися зниженням рівня ЛПВЩ у середньому до $(1,29 \pm 0,11)$ ммоль/л ($p < 0,05$) (умовний ризик).

Дані зміни ліпідного спектру крові свідчать про високий ризик розвитку атеросклеротичного ураження судин та подальшого розвитку серцево-судинних подій.

Паралельно із проявами дисліпідемії спостерігалися інші порушення функціонального стану печінки (табл. 4.1), серед яких патологічні відхилення рівня загального білірубіну за рахунок непрямой фракції у середньому до $(25,98 \pm 2,31)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), що свідчать про порушення пігментного обміну, реєструвалися у $(37,44 \pm 2,45)$ % випадків. Ознаки синдрому холестазу у вигляді підвищення концентрації лужної фосфатази та ГГТП до 1,5–1,8 N спостерігалися у $(36,15 \pm 2,43)$ % та $(35,13 \pm 2,42)$ % хворих відповідно.

Ознаки синдрому цитолізу діагностовано майже у третині випадків – рівень АЛАТ підвищений у $(29,49 \pm 2,31)$ % хворих у середньому до $(1,22 \pm 0,08)$ ммоль/ (год·л) ($p < 0,02$), АсАТ – у $(26,15 \pm 2,23)$ % хворих у середньому до $(0,71 \pm 0,06)$ ммоль/ (год·л). ($p < 0,05$).

Слід відмітити, що зсуви вивчених біохімічних показників – активності трансаміназ, лужної фосфатази та ГГТП, загального білірубіну

спостерігалися в осіб зі стеатогепатитом мінімального ступеня активності. Для пацієнтів зі стеатозом печінки були характерні лише ознаки дисліпідемії.

Таблиця 4.1

Функціональний стан печінки та підшлункової залози
у хворих на НАЖХП та супутню патологію,
за даними біохімічних показників сироватки крові, (M±m), n=390

Показник	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування
Загальний білірубін, мкмоль/л	підвищений	146	25,98±2,31
	нормальний	244	14,29±0,32
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	141	144,19±2,82
	нормальний	249	116,96±2,53
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	137	60,12±3,32
	нормальний	253	28,82±2,34
АлАТ, ммоль/ (год·л)	підвищений	115	1,22±0,08
	нормальний	275	0,32±0,04
АсАТ, ммоль/ (год·л)	підвищений	102	0,71±0,06
	нормальний	288	0,27±0,05
Амілаза крові, г/год·л	підвищений	102	37,68±2,15
	нормальний	288	24,73±1,68
Загальний білок, г/л	нормальний	390	74,42±3,18
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	390	6,36±0,16
β-ліпопротеїди, од	підвищений	390	67,84±2,19
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	390	2,56±0,13
ЛПНЩ, ммоль/л	підвищений	390	4,21±0,18
ЛПВЩ, ммоль/л	підвищений	390	1,29±0,11
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	390	3,87±0,44
МДА, мкмоль/л	підвищений	275	5,44±0,22
	нормальний	115	3,65±0,18
NOx (нітрат/нітрит) n=108	знижений	92	30,96±1,43
	нормальний	16	41,79±2,15

Порушення функції підшлункової залози встановлено в $(26,15 \pm 2,23)$ % хворих з супутнім хронічним панкреатитом, при цьому рівень амілази крові складав у середньому $(37,68 \pm 2,15)$ г/год·л ($p < 0,05$), що свідчить про наявність «феномену відхилення ферментів у кров». Рівень загального білку знаходився в межах норми.

На початку лікування в переважній кількості спостережень $((70,51 \pm 2,31)$ %) визначено порушення перекисного гомеостазу у вигляді підвищення рівня малонового діальдегіду, у середньому до $(5,44 \pm 0,22)$ мкмоль/л, тобто у 1,5 рази ($p < 0,05$). В решти осіб рівень МДА не перевищував нормативних значень $(3,65 \pm 0,18)$ мкмоль/л. Отримані дані свідчать про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів. Слід звернути увагу, що рівень МДА був підвищений у всіх пацієнтів зі стеатогепатитом та у половини $(52,32 \pm 2,53)$ % осіб зі стеатозом, що свідчить про ризик розвитку наступної стадії НАЖХП – НАСГ у цих пацієнтів та є несприятливою прогностичною ознакою. А між тим відомо, що порушення перекисного гомеостазу призводить до ушкодження клітинної та мітохондріальної мембрани гепатоциту та, в підсумку, до загибелі клітини [13, 32].

Вивчення одного з проявів ендотеліальної дисфункції, зокрема рівня ендотелійрелаксуючого фактору (NOx), було проведено у 113 осіб з НАЖХП на різних стадіях захворювання. Отримані результати свідчать про те, що у $(81,42 \pm 3,66)$ % обстежених виявлено порушення співвідношення метаболітів азоту та, відповідно, зниження показника NOx. Причому зниження NOx мало місце у пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи (65 хворих) та спостерігалася у більшості пацієнтів без її ознак (27 хворих).

4.3 Характеристика вуглеводного обміну

Всім пацієнтам, що включені у дослідження, проводили вивчення базального рівня глюкози сироватки крові, концентрації імунореактивного

інсуліну та подальше визначення індексу НОМА-IR, підвищення якого свідчить про наявність інсулінорезистентності (табл. 4.2). Дослідження рівня глюкози крові натще дозволило виявити підвищення її рівня у 53 ($13,59 \pm 3,01$) % обстежених, у середньому до ($6,19 \pm 0,21$) ммоль/л, хоча середній показник її концентрації по групі складав ($5,68 \pm 0,23$) ммоль/л. Середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі референтних значень та становив ($17,67 \pm 0,84$) мкОд/мл. Між тим, майже у третині спостережень 109 (($27,95 \pm 2,27$) % осіб) встановлено базальне підвищення ($p < 0,05$) рівня імунореактивного інсуліну, у середньому до ($23,84 \pm 0,35$) мкОд/мл. Подальший розрахунок індекса НОМА-IR виявив ознаки інсулінорезистентності у переважній кількості випадків (($76,67 \pm 2,14$) %), а середній рівень індексу по групі складав ($4,25 \pm 0,19$) од., ($p < 0,02$), що співпадає з даними літератури щодо частоти виявлення інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП [175].

При вивченні стану вуглеводного обміну було виявлено статистично значоми більш високий рівень індексу НОМА та базального інсуліну у хворих на стеатогепатит, ніж в хворих зі стеатозом. Так, гіперінсулінемія у хворих з НАСГ зустрічалася значно частіше, ніж при простому стеатозі, її рівень складав у середньому ($26,85 \pm 1,77$) мкОд/мл в той час як у пацієнтів зі стеатозом рівень інсуліну становив – ($20,14 \pm 2,64$) мкОд/мл ($p < 0,05$). Індекс НОМА у пацієнтів з НАСГ дорівнював ($4,68 \pm 0,24$) од., проти ($3,76 \pm 0,22$) од. у хворих зі стеатозом ($p < 0,05$). Отримані нами результати близьки до даних інших досліджень [1].

Для більш детального вивчення взаємозв'язку ІР (за результатами НОМА-IR) з клініко-метаболічними показниками, був проведений кореляційний аналіз та виявлений статистично значимий позитивний зв'язок, переважно середньої сили, між індексом НОМА та такими показниками:

– ІМТ ($r=0,52$, $p=0,02$). Крім того, рівень інсуліну натще також мав прямий сильний зв'язок зі ступенем ожиріння ($r=0,64$, $p=0,001$), що узгоджується з результатами [239];

– рівнем тригліцеридів ($r=0,66$, $p=0,001$), що близьки до результатів досліджень [134].

При обстеженні всім хворим, що включені до дослідження проводили тест на толерантність до глюкози (табл. 4.3). При цьому було виявлено порушення толерантності до вуглеводів у $(35,64 \pm 2,42)$ % хворих. Середній рівень сироваткової глюкози натще становив у цих пацієнтів $(5,87 \pm 0,13)$ ммоль/л, а після проведення стандартного навантаження та подальшого вимірювання через 2 години – $(9,63 \pm 0,22)$ ммоль/л ($p < 0,02$).

Таблиця 4.2

Характеристика показників інсулінорезистентності
у хворих на НАЖХП при надходженні на лікування, ($M \pm m$), $n=299$

Показник	Норма	Середнє значення
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	4,11–5,89	5,88 \pm 0,23
Інсулін, мкод. /л	2,6–18	17,67 \pm 0,84
Індекс НОМА-IR	< 2,77	4,25 \pm 0,19

Таблиця 4.3

Характеристика показників тесту толерантності до глюкози
у хворих на НАЖХП при надходженні на лікування, ($M \pm m$), $n=139$

Показник	Референтні значення	Середнє значення
рівень глюкози крові натще, ммоль/л	4,11–5,89	5,87 \pm 0,13
рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	7,80–11,1	9,63 \pm 0,22

Слід відмітити, що всім хворим з порушеною толерантністю до глюкози та базальною гіперглікемією проводилося вивчення рівня глікозильованого гемоглобіну, який є інтегральним показником глікемії за 3 місяці. При цьому середній рівень глікозильованого гемоглобіну у них становив $(5,84 \pm 0,34)$ %,

що згідно з даними Американської діабетологічної Асоціації та IDF відповідає стану предіабету.

4.4 Стан профілю цитокінів

В ході роботи проводили вивчення концентрації адипонектина — протективного адипоцитокіна, який володіє протизапальними, протидіабетичними, ангіо- та кардіопротекторними властивостями та є специфічним адипокіном для жирової тканини [221].

У обстежених нами пацієнтів спостерігалася виражена ((26,6±2,5) нг/мл у здорових, (p<0,001)) гіпоадипонектинемія сироватки крові в (76,67±2,14) % випадків, при цьому рівень адипонектину (табл. 4.4) коливався від 3,5 нг/мл до 22,2 нг/мл та, у середньому становив (12,28±1,14) нг/мл. Низький рівень адипонектину останніми роками розглядається як предиктор розвитку НАСГ, так і один з предикторів розвитку ЦД II типу та серцево-судинних захворювань [88, 112]. Слід відмітити, що з прогресуванням захворювання спостерігалася зниження рівня адипонектину, так, при стеатозі печінки він складав, у середньому (15,86±1,63) нг/мл, а при стеатогепатиті – (9,28±1,07) нг/мл. Подібні результати підтверджені й іншими авторами [1]

Звертало на себе увагу те, що рівень адипонектину також був більш суттєво знижений в хворих на ожиріння I–II ступеня (p<0,001), тоді як в осіб з надмірною вагою від наближався до референтних показників, що близько до результатів досліджень [221].

Проведення кореляційного аналізу між рівнем адипонектину та індексу НОМА показало обернену залежність (r=-0,42 p=0,02) між показниками, що узгоджується з даними [221, 300] та свідчить про важливу роль гіпоадипонектинемії у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності.

Фізіологічним антагоністом ефектів адипонектину є лептин. Відомо, що лептин при його високому рівні бере участь в акумуляції печінкою

тригліцеридів на тлі ІР, що підвищує ступінь стеатозу в органі [17, 88]. Крім того, лептин володіє профіброгенними властивостями. У нашому дослідженні концентрація лептину була підвищеною ($p < 0,001$) у $(75,13 \pm 2,19)$ % випадків та коливалася від 53,4 нг/мл до 13,4 нг/мл, рівняючись у середньому – $(27,33 \pm 2,24)$ нг/мл.

Таблиця 4.4

Профіль цитокінів у хворих на НАЖХП
при надходженні на лікування, ($M \pm m$), $n=390$

Показник		Норма	Середнє значення
Адипонектин, нг/мл		$26,6 \pm 2,5$	$12,28 \pm 1,14$
Лептин, нг/мл	чоловіки	$3,84 \pm 1,79$	$21,30 \pm 2,82$
	жінки	$7,36 \pm 3,73$	$29,94 \pm 2,47$

4.5 Характеристика сонографічних показників

Вивчення сонографічних показників гепатобіліарної системи продемонструвало наявність ультразвукових ознак стеатозу печінки у 100 % пацієнтів. Про це свідчило дистальне затухання ехосигналу, дифузна гіперехогенність паренхіми органу, збільшення ехогенності печінки у порівнянні з нирками, нечіткість судинного малюнку. При цьому стеатоз легкого ступеня визначений у третини обстежених $((33,33 \pm 2,39)$ %), помірний стеатоз спостерігався у $(42,82 \pm 2,51)$ % оглянутих осіб, а важкий стеатоз реєструвався у $\frac{1}{4}$ випадків $((23,85 \pm 2,16)$ %).

Гепатомегалія (збільшення розмірів печінки по середньо-підключичній лінії на 1-2 см) визначалась у переважної кількості спостережень $((77,44 \pm 2,12)$ % осіб).

Стан біліарної системи характеризувався збільшенням об'єму жовчного міхура у $\frac{1}{3}$ хворих $((30,26 \pm 2,33)$ %) у середньому до $(74,38 \pm 2,87)$ см³,

наявністю негомогенного вмісту та/чи біліарного складу у ньому майже у половині випадків ($(47,69 \pm 2,53) \%$) та потовщенням стінок міхура вище 3 мм у $(42,56 \pm 2,50) \%$ спостережень.

4.6 Стан серцево-судинної системи, за даними АТ, ЕКГ та добового моніторування АТ та ЕКГ

При вимірюванні «офісного» АТ у хворих з артеріальною гіпертензією середні значення САТ та ДАТ становили відповідно $(154,86 \pm 3,44)$ мм рт. ст. та $(97,61 \pm 3,26)$ мм рт. ст.

Аналіз ЕКГ виявив синусовий ритм у 100 % хворих, відхилення електричної осі серця вліво – у 21 $(5,38 \pm 1,14) \%$ хворого, порушення провідності у вигляді блокади однієї з ніжок пучка Гіса – у 14 $(3,33 \pm 0,91) \%$ хворих, ознаки порушення процесів реполяризації в різних відділах серця виявлені у 39 $(10,00 \pm 1,52) \%$ хворих.

Отримані дані можуть свідчити про стабільний перебіг АГ та ІХС з недостатнім контролем рівня АТ.

За даними ДМ ЕКГ виявлено наявність у 100% хворих підвищення середніх добових значень ЧСС, підвищення значення циркадного індексу ЧСС, у 100 % хворих виявлені ізольовані та парні надшлуночкові екстрасистоли (табл. 4.5).

Згідно даним добового моніторування, клінічно значимих (більш 1 мм) патологічних змін сегменту ST не виявлено, що свідчить про стабільний перебіг ІХС.

За даними добового моніторування АТ (табл. 4.6), середні добові значення САТ складала $(154,14 \pm 2,16)$ мм рт. ст., середні добові значення ДАТ – $(98,76 \pm 3,55)$ мм рт. ст.

Основні показники добового моніторингу ЕКГ
у хворих на НАЖХП із супутньою ІХС, ($M \pm m$), $n=28$

Показники	До лікування	Референтні значення
Середня ЧСС, добова, уд. /хв	96,56±2,34	60 – 90
Циркадний індекс	1,49±1,12	1,22 – 1,45
Тривалість хвилини тахікардії за добу	55,18±4,27	—
Надшлункові екстрасистоли, загальна кількість за добу	183,44±6,83	50 – 100
Надшлункові екстрасистоли парні, за добу	162,25±5,48	50 – 100

Таблиця 4.6

Основні показники добового моніторингу АТ
у хворих на НАЖХП із супутньою АГ, ($M \pm m$), $n=37$

Показники	До лікування	Референтні значення
Середній САТ, мм рт. ст.	154,14±4,28	120–139
Середній ДАТ, мм рт. ст.	97,96±3,55	70–89
Гіпертензивний ІЧ САТ, %	43,66±2,62	10–20
Гіпертензивний ІЧ ДАТ, %	42,96±2,34	10–20
Ступінь нічного зниження АТ, %	6,68±1,32	10–20

Також слід зазначити, що на сучасному етапі при обстеженні хворих на АГ важливим критерієм є кількісна оцінка часу, протягом якого реєструється підвищений АТ, так званий індекс часу САТ і ДАТ. У наших дослідженнях простежувалося підвищення значень гіпертензивного індексу САТ до (43,66±2,62) % і гіпертензивного індексу часу ДАТ до (42,96±2,34) %, а також наявність ступеня зниження нічного САТ і ДАТ менш ніж 20 %. що свідчить про високий ризик кардіоваскулярних подій. Такі зміни добового профілю АТ є предиктором розвитку та прогресування ішемічних ускладнень з боку серцево-судинної системи.

4.7 Характеристика якості життя

За допомогою опитувальника GSRS нами здійснено оцінку якості життя пацієнтів на НАЖХП та супутню патологію (рис. 4.3).

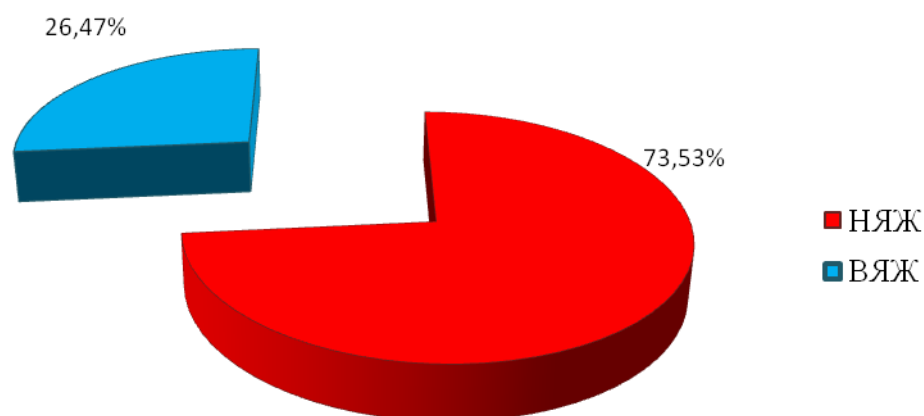


Рис. 4.3 Результати оцінки якості життя хворих на НАЖХП до початку лікування, %, n= 390:

НЯЖ – низька якість життя;

ВЯЖ – висока якість життя

Саме ця характеристика стану здоров'я хворого дає нам можливість оцінити суб'єктивне ставлення самого обстеженого щодо свого стану на момент початку лікування. Аналіз оцінки отриманих відповідей визначив, що при надходженні на лікування лише у 104 (26,66 %) обстежених середній показник загальної суми балів становив – 19,63, що відповідало значенням високої якості життя (ВЯЖ). Однак більшість пацієнтів 286 (73,33 %) дала відповіді на питання таким чином, що показник загальної суми балів за 15 пунктами опитувальника складав, в середньому – 62,18 бали, що відповідало низькій якості життя (НЯЖ).

Висновок. Таким чином, проведені дослідження свідчать про те, що у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки найбільш часто (67,95 % осіб) зустрічається ураження біліарної системи у вигляді хронічного

холециститу чи дисфункціональних розладів жовчного міхура та сфінктеру Одді, що підтверджувалося клінічними та сонографічними даними. Рідше зустрічається хронічний панкреатит, ураження езофагогастроудоденальної системи та синдром подразненого кишечника. Саме супутньою патологією органів травлення можна пояснити наявність більшості скарг та об'єктивних ознак патологічного процесу, адже безпосередньо НАЖХП – захворювання, яке відрізняється олігосимптомністю перебігу. Хоча, і це слід відмітити, що в хворих на стеатогепатит, суб'єктивні та об'єктивні ознаки патологічного процесу у печінці та суміжних органах травлення були виражені яскравіше, ніж у хворих на стеатоз, що збігається з даними [199, 207, 251].

Звертає на себе увагу той факт, що більшість хворих, які поступили на лікування, не мали уявлення про наявність у них цього захворювання. Пацієнти зверталися з приводу лікування хронічного холециститу, хронічного панкреатиту, артеріальної гіпертензії тощо.

В нашому дослідженні частота артеріальної гіпертензії становила 37 (9,49±1,48) % спостережень, а ІХС – 28 (7,18±1,31) % випадків. А загалом, згідно літературних даних, частота артеріальної гіпертензії у хворих на НАЖХП, за даними різних авторів, сягає від 39 % до 68 % [128]. Це супроводжувалося відповідними порушеннями з боку показників ЕКГ, АТ та їх добового моніторингу. Дані патологічні стани перебігають за принципом взаємовпливу та взаємообтяження, що потребує своєчасного виявлення та відповідної коррекції лікування.

Виявлення інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП сягало ((76,67±2,14) % випадків, що збігається з літературними джерелами [134, 363, 375]. При цьому у ((27,95±2,27) % пацієнтів виявлено базальну гіперінсулінемію, що може вважатися додатковим чинником кардіоваскулярного ризику [134]. Також слід відмітити, що у хворих на НАСГ явища гіперінсулінемії зустрічалися вірогідно частіше, ніж в хворих з простим стеатозом, що збігається з дослідженнями [1].

Порушена толерантність до вуглеводів була виявлена у третини обстежених осіб, при цьому вимірювання рівня глікозильованого гемоглобіну свідчило про наявність у цих пацієнтів стану предіабету згідно даними Американської діабетологічної Асоціації та IDF.

Відомо, що саме активація процесів ПОЛ є однією з провідних патогенетичних ланок розвитку НАСГ. У нашому дослідженні підвищення концентрації ТБК-реактивних сполук спостерігалось у всіх хворих зі стеатогепатитом та у половини пацієнтів з простим стеатозом, що є несприятливою прогностичною ознакою та чинником ризику розвитку НАСГ.

Вивчення однієї з ознак ендотеліальної дисфункції, зокрема NOx, продемонструвало зниження рівня ендотелійрелаксуючого фактору у (85,19±3,42) % осіб, особливо в хворих із супутньою патологією серцево-судинної системи. Проміж тим, у більшій частині осіб без АГ та ІХС відмічено порушення співвідношення метаболітів азоту, найбільш часто виражене у хворих зі стеатогепатитом. Це можна пояснити тим, що ряд дослідників [107] знаходять вірогідний зв'язок ЕД зі ступенем активності процесу в тканині печінки при стеатогепатиті, тобто ендотеліальні порушення розглядаються як предиктор прогресування патології печінки та визнаються, як тригерний механізм формування НАЖХП, поряд із ІР.

Ознаки дисліпідемії, як біохімічні маркери НАЖХП, спостерігалися у наших пацієнтів у 100 % випадків та характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину, ЛПНЩ, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів на тлі зниження рівня ЛПВЩ. Саме накопичення та перманентна циркуляція тригліцеридів у сироватці крові вважається одним з основних біохімічних маркерів стеатозу печінки [74, 86, 101].

Це підтверджено сонографічними даними, коли ознаки стеатозу спостерігалися в абсолютній кількості спостережень.

Дослідження профілю цитокінів виявило значну гіпоадипонектинемію в обстежених осіб. Причому рівень адипонектину був нижчим у хворих на НАСГ у порівнянні з пацієнтами з простим стеатозом. Крім того, рівень

адипонектину прогресивно знижувався зі збільшенням маси тіла, що співпадає з даними [1].

Одночасно у пацієнтів у 2/3 випадків спостерігалися явища гіперлептинемії.

Вище викладене дає змогу заключити, що виявлена у хворих на НАЖХП на стадії стеатозу та стеатогепатиту низка різноманітних розладів з боку інших органів травлення та серцево-судинної системи, метаболічних порушень, які перебігають на тлі інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів, ендотеліальної дисфункції та дисбалансу цитокінів потребує відновлювального лікування, спрямованого на патологічні зміни у гепатобіліарній системі, корекцію порушень вуглеводного та ліпідного обміну, відновлення цитокінового профілю, зменшення вмісту перекисних продуктів на тлі зниження маси тіла.

Ще раз підтверджено тезу про те, що патологія печінки в умовах коморбідності характеризується патогенетичною багатофакторністю, клінічною неоднорідністю перебігу, що супроводжується низькою якістю життя та потребує диференційованих, патогенетично обґрунтованих схем лікування та профілактики [375, 382].

РОЗДІЛ 5

ЕФЕКТИВНІСТЬ БАЗИСНОГО КОМПЛЕКСУ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

5.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань

Під спостереженням знаходилось 46 хворих на НАЖХП, які отримували базисний комплекс лікування (дієтичне харчування та режим дозованих фізичних навантажень, тривалість курсу – 21–24 дні). У 63,04 % пацієнтів захворювання перебувало на стадії стеатозу, у 36,95 % осіб – на стадії стеатогепатиту мінімального ступеня активності.

Супутня патологія органів травлення була представлена хронічним некалькульозним холециститом (45,65 %) та дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді (23,91 %), хронічним неатрофічним гастритом (39,13 %), хронічним панкреатитом (30,43 %) та гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (28,26 %), синдромом подразненого кишечника (26,08 %).

У 26 пацієнтів даної групи була виявлена супутня серцево-судинна патологія. З них на ішемічну хворобу серця, а саме стенокардію напруги І ФК, страждало 10 (21,74 %) осіб, есенціальну АГ І стадії, 1 – 2 ступеня, мало 16 (34,78 %) хворих.

Слід відмітити, що вихідні патологічні зміни були однотипними та вірогідно не відрізнялися між собою. Саме тому, динаміка показників основного захворювання та супутньої патології органів травлення, ліпідного та вуглеводного обміну, тощо була оцінена по всій групі, представлена у загальних таблицях. Між тим, в подальшому для оцінки динаміки показників супутньої серцево-судинної патології та подальшого співставлення результатів із групами порівняння, І група була розподілена на дві підгрупи (ІА підгрупа – 20 хворих з НАЖХП з супутньою патологією органів

травлення, ІБ підгрупа – 26 хворих з НАЖХП з супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи).

Найчастіше пацієнти даної групи скаржилися на прояви больового синдрому, меншою мірою були присутні ознаки диспепсичного синдрому (табл. 5.1).

Так, на біль чи важкість у ділянці правого підребер'я та епігастрія скаржилося біля половини опитаних хворих, важкість у ділянці лівого підребер'я непокоїла ($26,09 \pm 6,47$) % осіб. З прояв диспепсичного синдрому хворих найчастіше непокоїли відрижка повітрям чи кислим ($(43,48 \pm 7,31)$ %), гіркота у роті ($(39,13 \pm 7,19)$ %), печія ($(30,43 \pm 6,78)$ %). Порухення випорожнень у вигляді закрепів турбувало 1/3 опитаних осіб, проносів – ($17,39 \pm 5,59$) % хворих. Ці симптоми супроводжувалися здуттям животу в ($36,95 \pm 7,12$) % випадків.

Симптоми астеничного синдрому – загальна слабкість, втомлюваність при побутових фізичних навантаженнях непокоїли ($39,13 \pm 7,19$) % пацієнтів даної групи, частіше це були пацієнти із супутньою патологією серцево-судинної системи.

При об'єктивному огляді найчастіше визначалися болючість у ділянці правого підребер'я та епігастрія ($(60,87 \pm 7,19)$ % та $(56,53 \pm 7,31)$ % відповідно), рідше – у ділянці лівого підребер'я ($(30,43 \pm 6,78)$ %). Вона супроводжувалося гепатомегалією ($(69,56 \pm 6,78)$ % спостережень) та позитивним симптомом Ортнера у переважній кількості випадків ($(73,91 \pm 6,47)$ %).

Під впливом призначеного лікувального комплексу вірогідної динаміки щодо зникнення клінічних ознак диспепсичного та больового, синдромів визначено не було ($p > 0,05$). У більшості спостережень пацієнти свідчили лише про зменшення виразності скарг.

Також невірогідною ($p > 0,05$) була динаміка щодо зменшення виразності об'єктивних ознак клінічного перебігу захворювання (табл. 5.2).

Так, наприкінці лікування, при об'єктивному обстеженні майже у всіх хворих зберігалась болючість при пальпації ділянки правого та лівого

підребер'їв, епігастрія та пілородуоденальної ділянки, гепатомегалія та позитивний симптом Ортнера ($p > 0,05$).

Таблиця 5.1

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи під впливом базисного комплексу лікування, ($M \pm m$), $n=46$, кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, швидка втома	18 (39,13±7,19)	5 (10,87±4,59)	8 (17,39±5,59)	3 (6,52±3,64)	>0,05
Біль/важкість у правому підребір'ї	24 (52,17±7,37)	7 (15,22±5,29)	13 (28,26±6,64)	4 (8,69±4,15)	>0,05
Біль/важкість у лівому підребір'ї	12 (26,09±6,47)	3 (6,52±3,64)	9 (19,57±5,85)	—	>0,05
Біль/важкість у епігастрії	17 (36,96±7,12)	7 (15,22±5,29)	10 (21,74±6,08)	—	>0,05
Печія	14 (30,43±6,78)	—	11 (23,91±6,28)	3 (6,52±3,64)	>0,05
Нудота	11 (23,91±6,28)	4 (8,69±4,15)	7 (15,22±5,29)	—	>0,05
Відрижка	20 (43,48±7,31)	—	14 (30,43±6,78)	6 (13,04±4,96)	>0,05
Гіркота у роті	18 (39,13±7,19)	—	12 (26,09±6,47)	6 (13,04±4,96)	>0,05
Здуття животу	17 (36,95±7,12)	—	8 (17,39±5,59)	9 (19,57±5,85)	>0,05
Закрепи	15 (32,61±6,91)	—	4 (8,69±4,15)	11 (23,91±6,28)	>0,05
Проноси	8 (17,39±5,59)	—	3 (6,52±3,64)	5 (10,87±4,59)	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи під впливом базисного комплексу лікування, ($M \pm m$), $n=46$, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребер'ї	28 (60,87±7,19)	—	18 (39,13±7,19)	10 (21,74±6,08)	>0,05
Болючість у т. Кера	8 (17,39±5,59)	—	4 (8,69±4,15)	4 (8,69±4,15)	>0,05
Болючість у епігастрії та пілородуоденальній ділянці	17 (36,96±7,12)	3 (6,52±3,64)	5 (10,87±4,59)	9 (19,57±5,85)	>0,05
Болючість у лівому підребер'ї	14 (30,43±6,78)	—	12 (26,09±6,47)	2 (4,35±3,01)	>0,05
Позитивний симптом Ортнера	34 (73,91±6,47)	—	14 (30,43±6,78)	20 (43,48±7,31)	>0,05
Гепатомегалія	32 (69,56±6,78)	—	—	32 (69,56±6,78)	>0,05
Болючість за ходом петель кишечника	19 (41,30±7,31)	—	9 (19,57±5,85)	10 (21,74±6,08)	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Пацієнти, які страждали на супутню ІХС при надходженні на лікування скаржилися на біль в ділянці серця стискаючого (табл. 5.3), пекучого характеру та задишку, що виникали при підвищеному фізичному навантаженні у 100 % випадків, відчуття перебоїв у роботі серця відзначені у (46,15±9,97) % хворих.

Динаміка суб'єктивних та об'єктивних ознак супутньої серцево-судинної патології у хворих на НАЖХП (ІБ підгрупа) під впливом базисного комплексу лікування, ($M \pm m$), $n=26$, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Кардіалгія	10 (38,46±9,73)	8 (40,77±9,23)	2 (7,69±5,33)	—	<0,05
Відчуття перебоїв в роботі серця	9 (46,16±9,97)	6 (23,08±8,43)	3 (11,54±6,26)	—	<0,05
Задишка	10 (38,46±9,73)	7 (26,92±8,87)	3 (11,54±6,26)	—	<0,05
Періодичний головний біль	16 (61,54±9,73)	7 (26,92±8,87)	4 (15,38±7,22)	—	<0,00 3
Запаморочення	11 (42,31±9,88)	8 (30,77±9,23)	3 (11,54±6,26)	—	<0,05
Нестабільність артеріального тиску	14 (53,84±9,97)	9 (46,16±9,97)	5 (19,23±7,88)	—	<0,05
Надшлуночкова аритмія	9 (34,62±9,52)	7 (26,92±8,87)	2 (7,69±5,33)	—	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Пацієнти з артеріальною гіпертензією відмічали періодичний головний біль ((61,54±9,73) % осіб), запаморочення ((42,31±9,88) %), нестабільність артеріального тиску ((53,84±9,97) %). Причому пацієнти і на ІХС і на АГ свідчили, що такі ознаки виникають не тільки при побутових фізичних навантаженнях, але і як реакція на емоціональне, психологічне напруження.

При аналізі об'єктивних даних з боку серцево-судинної системи виявлені аускультативні ознаки надшлуночкової аритмії у 9 (34,62±9,52) %

пацієнтів. Середні значення ЧСС хворих на серцево-судинну складала (85,92±1,41) ударів на хв.

Пацієнти, що отримували медикаментозну терапію з приводу серцево-судинної патології вказували про зменшення частоти виникнення та інтенсивності кардіалгічного болю, відчуття перебоїв у роботі серця та задишки ($p < 0,05$), між тим, при фізичному чи емоційному напруженні деякі пацієнти свідчили про повторну появу цих скарг.

Пацієнти з АГ наприкінці лікування відмічали зменшення частоти виникнення та інтенсивності головного болю ($p < 0,003$) та запаморочення, незначну нестабільність артеріального тиску відмічало (19,23±7,88) % осіб ($p < 0,05$).

Індекс маси тіла у I хворих групі з'ясувало дорівнював у середньому (31,77±1,66) кг/м², а середня маса тіла при цьому становила (93,84±3,25) кг. Обвід талії у чоловіків дорівнював (108,35±3,09) см, у жінок – (91,34±2,68) см.

Надлишкову масу тіла у даній групі спостереження до лікування мало лише (17,39±5,59) % осіб, ожиріння I ступеня зустрічалось найчастіше – у (60,87±7,19) % випадків, а ожиріння II ступеня – у (21,74±6,08) % хворих.

Застосування базисного комплексу лікування сприяло зниженню маси тіла у пацієнтів у середньому на (1,74±0,23) кг – після використання дієтотерапії та програми фізичних навантажень вона складала – (92,13±2,98) кг. Хоча на індекс маси тіла під впливом лікування суттєво не змінився – його показник у середньому дорівнював (31,30±1,39) кг/м².

5.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові.

За результатами біохімічного дослідження на початку лікування у хворих даної групи було виявлено порушення функціонального стану печінки та підшлункової залози.

Так, порушення пігментного обміну у вигляді незначного підвищення концентрації загального білірубіну (за рахунок непрямой фракції) зареєстроване у $(45,65 \pm 7,34)$ % хворих у середньому до $(24,07 \pm 2,25)$ мкмоль/л. Ознаки холестатичного синдрому проявлялися підвищенням активності лужної фосфатази та ГГТП у 1,5–1,6рази у $(32,61 \pm 6,91)$ % пацієнтів (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка біохімічних показників функціонального стану печінки та підшлункової залози у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи під впливом базисного комплексу лікування ($M \pm m$), $n=46$

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
1	2	3	4	5	6
Загальний білірубін, мкмоль/л	підвищений нормальний	21 25	$24,07 \pm 2,25$ $17,18 \pm 1,41$	$23,94 \pm 2,28$ $14,94 \pm 0,85$	$<0,5$ $<0,2$
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений нормальний	15 31	$147,44 \pm 6,15$ $116,68 \pm 5,27$	$142,39 \pm 5,98$ $115,88 \pm 5,13$	$>0,5$ $<0,5$
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений нормальний	15 31	$68,35 \pm 5,22$ $28,75 \pm 3,92$	$66,94 \pm 5,80$ $25,45 \pm 4,16$	$<0,5$ $<0,5$
АлАТ, ммоль/(год·л)	підвищений нормальний	14 32	$1,23 \pm 0,12$ $0,29 \pm 0,16$	$1,19 \pm 0,14$ $0,27 \pm 0,10$	$<0,2$ $<0,5$
АсАТ, ммоль/(год·л)	підвищений нормальний	14 32	$0,76 \pm 0,05$ $0,25 \pm 0,06$	$0,68 \pm 0,04$ $0,26 \pm 0,04$	$<0,2$ $>0,5$
Амілаза крові, г/год·л	підвищений нормальний	12 34	$37,89 \pm 2,57$ $24,76 \pm 2,45$	$36,50 \pm 2,68$ $22,48 \pm 2,08$	$>0,2$ $>0,2$
Загальний білок, г/л	нормальний	46	$78,24 \pm 4,11$	$77,19 \pm 5,43$	$>0,5$
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	46	$6,72 \pm 0,14$	$6,45 \pm 0,12$	$>0,1$

1	2	3	4	5	6
β-ліпопротеїди, од.	підвищений	46	72,15±2,37	69,11±2,24	>0,2
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	46	2,08±0,13	1,98±0,09	>0,5
ЛПНЩ, ммоль/л	знижений	46	4,26±0,19	3,99±0,14	>0,2
ЛПВЩ, ммоль/л	підвищений	46	1,58±0,06	1,62±0,07	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	46	4,25±0,33	4,16±0,27	>0,5
МДА, мкмоль/л	підвищений нормальний	26 20	5,67±0,36 3,12±0,22	5,04±0,29 3,04±0,18	<0,2 <0,2
NOx (нітрат/нітрит)	знижений нормальний	38 8	30,44±1,09 42,52±1,34	32,27±1,34 40,63±1,29	<0,5 <0,2

Примітка. Величину Р розраховано між показниками до та після лікування.

Прояви цитолітичного синдрому у вигляді підвищення АлАТ та АсАТ були виявлені у третині випадків.

У (26,09±6,47) % обстежених до лікування спостерігалася гіперамілаземія середній рівень якої становив (37,89±2,57) г/год·л, що свідчить про наявність феномену “відхилення ферментів у кров” у цих хворих та патогномонічно для хронічного панкреатиту.

У всіх пацієнтів на початку терапії встановлено порушення ліпідного обміну, що виражалось у підвищенні рівня загального холестерину (середній показник якого складав ((6,72±0,14) ммоль/л), β-ліпопротеїдів (середній показник (72,15±2,37) од.), тригліцеридів (середній рівень (2,08±0,13) ммоль/л) та ЛПНЩ у середньому до (4,26±0,19) ммоль/л на тлі зниження ЛПВЩ до (1,58±0,06) ммоль/л.

У ($56,52 \pm 7,31$) % хворих даної групи спостерігалось збільшення рівня малонового діальдегіду, що свідчить про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів, більшою мірою виражене в хворих на стеатогепатит (табл. 5.4).

Поряд із тим у 38 ($82,61 \pm 5,59$) % осіб спостерігалось зниження показника NOx, яке було характерним для пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи (26 осіб – ($68,42 \pm 7,54$) %) та спостерігалась у більшості пацієнтів без її ознак (12 хворих – ($31,58 \pm 7,54$) %).

При проведенні біохімічного дослідження сироватки крові наприкінці лікування у більшості хворих даної групи порушення функціонального стану печінки, зокрема пігментного обміну, ознаки цитолітичного та холестатичного синдромів, залишалися майже не змінними. Також недостовірною була динаміка з боку показників ліпідного спектру крові щодо зменшення концентрації ЗХ ($p > 0,1$), β -ліпопротеїдів ($p > 0,2$), тригліцеридів ($p > 0,5$), ЛПНЩ ($p > 0,2$), ЛПВЩ ($p > 0,5$).

Вивчення динаміки процесів ПОЛ за даними МДА та ознак ЕД за даними показника NOx під впливом лікування продемонструвало відсутність впливу дієтотерапії та режиму дозованих фізичних навантажень на зниження вмісту перекисних продуктів ($p < 0,2$) та зменшення проявів ЕД ($p < 0,5$).

5.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю

Дослідження рівня глюкози крові натще підтвердило підвищення її рівня у 8 ($17,39 \pm 6,80$) % обстежених у середньому до ($6,18 \pm 0,14$) ммоль/л, хоча середній показник її концентрації по групі складав ($5,81 \pm 0,23$) ммоль/л. Середній рівень інсуліну не перевищував межі референтних значень та становив ($15,28 \pm 0,47$) мкОд/мл. Натомість у 11 спостереженнях виявлено базальне підвищення рівня імунореактивного інсуліну у середньому до

(21,63±0,94) мкОд/мл. Проведення подальшого розрахунку НОМА-IR засвідчило ознаки інсулінорезистентності у 35 осіб ((76,09±6,29) %), середній рівень індексу по групі складав (4,15±0,21) од.

Вивчення динаміки вуглеводного обміну після лікування (табл. 5.5) продемонструвало невірогідну динаміку щодо нормалізації рівня глюкози в хворих із вихідним її підвищенням (середній показник по групі після лікування становив – (6,07±0,15) ммоль/л), хоча середні показники по групі продовжували залишатися в референтних межах. Також невірогідною була динаміка щодо зменшення концентрації інсуліну ($p>0,2$) та рівня індексу НОМА-IR ($p>0,2$).

Таблиця 5.5

Динаміка показників інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП
під впливом базисного комплексу лікування, (M±m), n=35

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,81±0,23	5,72±0,16	<0,5
Інсулін, мкОд/л	15,28±0,47	14,67±0,39	>0,2
Індекс НОМА-IR	4,15±0,21	3,95±0,17	>0,2

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

До лікування у пацієнтів даної групи порушення толерантності до глюкози спостерігалось у 17 (36,96±7,12) % випадків. При цьому середній рівень глюкози натще складав (5,69±0,26) ммоль/л, а після стандартного навантаження становив (9,96±0,52) ммоль/л.

Після проведеного лікування не виявлено вірогідних змін показника глюкози натще та при проведенні стандартного навантаження. (табл. 5.6).

Динаміка показників тесту толерантності до глюкози у хворих на НАЖХП під впливом базисного комплексу лікування, ($M \pm m$), $n=17$

Показник	До лікування	Після лікування	P
рівень глюкози крові натще, ммоль/л	5,69±0,26	5,57±0,19	>0,2
рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	9,96±0,52	9,87±0,46	>0,2

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

5.4 Динаміка рівня цитокінів

При вивченні профілю цитокінів у пацієнтів даної групи відмічено виражене зниження рівня адипонектину сироватки крові у 39 (84,78±5,29) % осіб, при цьому середній рівень адипонектину становив (12,58±1,24) нг/мл. Середня концентрація лептину була підвищеною у 36 (78,26±6,08) % випадків та складала у середньому (24,18±2,14) нг/мл.

Після проведеного лікування змін профілю цитокінів не відбувалося, що детально наведено у таблиці 5.7.

Таблиця 5.7

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП під впливом базисного комплексу лікування, ($M \pm m$), $n=46$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	12,58±1,24	13,86±1,31	<0,5
Лептин, нг/мл	24,18±2,14	22,54±1,72	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

5.5 Динаміка сонографічних показників

За результатами УЗД стеатоз печінки встановлений в абсолютній кількості спостережень. При цьому I ступінь стеатозу визначався у 18 (39,13±7,19) % хворих, II ступінь – майже у половині випадків 21 ((45,65±7,34) %), а III – у 7 (15,22±5,29) % осіб. Збільшення розмірів печінки виявлене у 32 (69,56±6,78) % пацієнтів. Поряд з цим, у (70,00±8,37) % осіб мали місце ознаки біліарної патології при проведенні УЗД. Так, наявність неомогенного вмісту чи осаду жовчному міхурі діагностовано у 20 (43,48±7,31) % обстежених хворих, а у 21 (45,65±7,34) % пацієнтів визначено потовщення та розшарування стінок міхура. Збільшення його об'єму мало місце у 14 (30,43±6,78) % пацієнтів.

Аналіз сонографічних даних після лікування не виявив вірогідного зменшення ($p > 0,5$) патологічних розмірів печінки, зменшення підвищеної ехогенності її структури, поліпшення проходження ехосигналу у глибокі шари печінки, зменшення об'єму та осаду у жовчному міхурі.

5.6 Динаміка ЕКГ, АТ та добового моніторування АТ та ЕКГ

Отримані при об'єктивному обстеженні дані, що наведені у підрозділі 5.1, тісно корелювали з результатами інструментальних методів в осіб на захворювання серцево-судинної системи (ІБ підгрупа).

Так, за даними ЕКГ, у 26 пацієнтів виявлено синусовий ритм (100 % хворих), відхилення електричної осі серця вліво мало місце у 8 (30,77±9,23) % хворих, порушення провідності у вигляді блокади однієї з гілок пучка Гіса – у 5 (19,23±7,88) % хворих, ознаки порушення процесів реполяризації в різних відділах серця виявлені у 15 (57,69±9,88) % хворих.

При вимірюванні «офісного» артеріального тиску у хворих з АГ виявлено підвищення середніх значень систолічного АТ у середньому до

(155,07±3,84) мм рт. ст. та диастолічного артеріального тиску до (98,11±±3,46) мм рт. ст.

Після проведеного лікування не виявлено суттєвих змін негативного характеру за даними ЕКГ, що свідчить про добру переносимість даного лікувального комплексу.

За результатами добового моніторування ЕКГ у 100 % хворих з ІХС виявлено наявність підвищення середніх добових значень ЧСС та підвищення значення циркадного індексу ЧСС. Також у всіх хворих виявлені надшлуночкові екстрасистоли, в тому числі парні.

За результатами добового моніторування ЕКГ наприкінці лікування нами відмічено позитивну динаміку досліджуваних показників (табл. 5.8). Зокрема вірогідне зменшення показників середньої добової ЧСС ($p<0,01$), зменшення загальної кількості епізодів та часу тахікардії в 1,6 рази ($p<0,01$). Також відмічено вірогідне зменшення загальної кількості надшлуночкових екстрасистол ($p<0,01$) та зменшення частоти парних надшлуночкових екстрасистол ($p<0,01$).

Таблиця 5.8

Динаміка основних показників добового моніторування ЕКГ у хворих на НАЖХП із супутньою ІХС під впливом базисного комплексу лікування, ($M\pm m$), $n=10$

Показники	До лікування	Після лікування	p
Середня ЧСС, добова, уд. /хв	94,22±2,34	78,89±2,37	<0,01
Циркадний індекс	1,48±1,01	1,38±1,04	>0,5
Хвилини тахікардії за добу	53,40±4,70	32,00±3,97	<0,01
Надшлуночкові екстрасистоли, загальна кількість	184,40±7,39	141,51±6,64	<0,01
Надшлуночкові екстрасистоли парні	176,14±5,93	128,33±4,81	<0,01

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

За результатами аналізу даних, що були отримані при проведенні добового моніторування АТ (табл. 5.9) виявлені значні порушення його добового профілю. Зокрема підвищення середніх добових значень систолічного артеріального тиску (САТ) до $(158,30 \pm 2,62)$ мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) до $(93,45 \pm 2,27)$ мм рт. ст., збільшення гіпертензивного індексу часу САТ до $(42,85 \pm 3,26)$ % та гіпертензивного індексу часу ДАТ до $(44,29 \pm 3,13)$ %, недостатній ступінь $(6,76 \pm 1,30)$ % зниження нічного АТ.

Призначення медикаментозного лікування на тлі покращення самопочуття супроводжувалось позитивними змінами значень «офісного» артеріального тиску. Так, середній рівень САТ становив – $(136,42 \pm 3,63)$ мм рт. ст., а ДАТ – $(85,63 \pm 2,14)$ мм рт. ст.

Таблиця 5.9

Динаміка основних показників добового моніторування АТ у хворих на НАЖХП із супутньою АГ під впливом базисного комплексу лікування, $(M \pm m)$, $n=16$

Показники	До лікування	Після лікування	p
Середній САТ, мм рт. ст.	$158,30 \pm 5,62$	$138,38 \pm 4,12$	$<0,02$
Середній ДАТ, мм рт. ст.	$96,45 \pm 2,27$	$86,78 \pm 2,36$	$<0,05$
Гіпертензивний ІЧ САТ, %	$42,85 \pm 3,26$	$31,82 \pm 2,11$	$<0,02$
Гіпертензивний ІЧ ДАТ, %	$44,29 \pm 3,13$	$32,30 \pm 2,54$	$<0,02$
Ступінь нічного зниження АТ, %	$6,76 \pm 1,30$	$10,98 \pm 1,42$	$<0,05$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Вивчення результатів добового профілю АТ у хворих на АГ засвідчило вірогідне зниження середніх добових значень САТ ($p < 0,02$) та ДАТ ($p < 0,05$), гіпертензивного індексу часу САТ ($p < 0,02$) та ДАТ ($p < 0,02$) та збільшення ступеня нічного зниження АТ ($p < 0,05$). Між тим, недостатнє зниження нічного АТ та гіпертензивного ІЧ САТ та ДАТ підтримувало ризик розвитку гострих кардіоваскулярних подій, особливо в ранкові години.

Результати **оцінки якості життя** у хворих даної групи засвідчили зниження якості життя у 32 ($69,57 \pm 6,78$) %, при цьому середній показник загальної суми балів, за даними опитувальника GSRs складав ($58,28 \pm 2,25$) та був нижчим ніж у здорових у 2,8 рази. В решти 14 опитаних осіб ($(30,43 \pm 6,78)$ %) середній показник загальної суми балів складав ($21,15 \pm 2,14$) та відповідав високій якості життя.

Застосування баисного комплексу лікування сприяло підвищенню якості життя лише 8 з 32 осіб, після чого підвищення якості життя було констатовано у 22 ($47,83 \pm 7,37$) % пацієнтів.

Висновок. Таким чином, застосування базисної терапії у хворих на НАЖХП та супутню патологію серцево-судинної системи не призводило до вірогідного усунення ознак диспепсичного ($p > 0,05$) та больового ($p > 0,05$) синдромів, хоча у більшій частини пацієнтів спостерігалось їх зменшення, особливо це стосувалося суб'єктивних проявів больового синдрому та симптомів шлункової та кишкової диспепсії. Також не відмічено вірогідного впливу базової терапії на зменшення цитолітичного ($p > 0,5$) та холестатичного ($p > 0,5$), синдромів, суттєвої динаміки з боку показників ліпідного спектру крові, зменшення ознак ІР ($p > 0,2$), підвищення толерантності до вуглеводів ($p > 0,2$), впливу на рівень адипонектину та лептину, покращення ехоструктури печінки та жовчного міхура.

У пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи, які приймали стандартну медикаментозну терапію визначено поліпшення самопочуття, суттєве зменшення частоти більшості скарг та об'єктивних симптомів захворювання.

За даними ДМ ЕКГ, у хворих на супутню ІХС спостерігалось вірогідне зменшення часу тахікардії на добу, поліпшення коронарного кровообігу, зменшення порушень ритму за рахунок зменшення кількості надшлуночкових екстасистол. У пацієнтів з супутньою АГ наступало покращення добового профілю артеріального тиску, в тому числі за рахунок нічного зниження АТ, але цей ефект був недостатнім, що створювало умови для ризику розвитку гострих кардіоваскулярних подій.

РОЗДІЛ 6
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ
ВОДНОГО РОЗЧИНУ БІШОФІТУ
У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

6.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань

Обстежено 67 хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення. Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік складав (53,55±3,31) років.

Неалкогольний стеатоз був наявний у 61,19 % хворих (41 людина), неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 38,81 % осіб (26 хворих). Супутня патологія органів травлення була представлена хронічним некалькульозним холециститом у 33 хворих (49,25 %), дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді у 18 пацієнтів (26,87 %), гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у 14 осіб (20,89 %), хронічним неатрофічним гастритом в 24 випадках (35,82 %), хронічним панкреатитом у 17 спостереженнях (25,37 %) та синдромом подразненого кишечника у 32 хворих (47,76 %).

Супутня патологія серцево-судинної системи спостерігалася у 39 хворих (58,21 %). ІХС, а саме стенокардія напруги І ФК зафіксована у 18 26,87 % випадків, а есенціальна артеріальна гіпертензія І стадії, 1 – 2 ступеня, у 21 (31,34 %) спостережень.

Слід відмітити, що стартові дослідження та їх динаміка продемонстрували односпрямовані зміни клінічних, лабораторних показників, що вірогідно не відрізнялися між собою. Саме тому, динаміка показників основного захворювання та супутньої патології органів травлення, ліпідного та вуглеводного обміну, тощо була оцінена по всій

групі, наведена у загальних таблицях (табл. 6.1, 6.2, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7). Між тим, в подальшому для оцінки динаміки показників супутньої серцево-судинної патології та подальшого співставлення результатів із групами порівняння, II група була розподілена на дві підгрупи (IIА підгрупа – 28 хворих з НАЖХП з супутньою патологією органів травлення, IIБ підгрупа – 39 хворих з НАЖХП з супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи).

Усі пацієнти даної групи окрім дієтотерапії та режиму фізичних навантажень отримували внутрішньо водний розчин бішофіту Полтавського родовища мінералізацією 5 г/л (розведення 1:39, 5 мл бішофіту розчиняли у 200 мл води, за 45 хвилин до їжі, тричі на день).

До лікування пацієнтів даної групи найчастіше непокоїли важкість у правому підребер'ї 46 ((68,65±5,66) % осіб), рідше – у епігастрії 24 ((35,82±5,86) %) хворих та лівому підребер'ї 22 ((32,84±5,74) %) пацієнтів, гіркота у роті – 34 ((50,75±6,11) %) випадків, відрижка повітрям, нудота, печія 14 ((20,89±4,97) % спостережень), тобто диспепсичні явища. Здуття животу відмічало понад 1/3 опитаних осіб. На закрепи скаржилося біля половини опитаних пацієнтів (табл. 6.1).

Призначення комплексу лікування із застосуванням водного розчину бішофіту сприяло зменшенню суб'єктивних та об'єктивних проявів патологічного процесу у системі травлення, причому позитивний ефект терапії був більш виражений з боку гепатобіліарної системи та кишечника. Під впливом даного лікувального комплексу спостерігався чіткий позитивний ефект щодо усунення болю чи важкості у правому підребер'ї ($p < 0,001$), гіркоти та сухості у роті ($p < 0,001$), дещо менш вираженою була динаміка відрижки та нудоти ($p < 0,003$). Слід підкреслити особливість динаміки обстипаційних явищ у хворих на СПК, коли у 100 % спостережень вже на 3–5-й день вживання водного розчину бішофіту констатовано відновлення випорожнень, на тлі чого суттєво зменшилося здуття животу ($p < 0,003$).

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, (M±m), n=67, кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, втомлюваність	24 (35,82±5,86)	16 (23,88±5,21)	8 (11,94±3,96)	—	<0,003
Біль/важкість у правому підребр'ї	46 (68,66±5,66)	39 (58,21±6,02)	7 (10,45±3,74)	—	<0,001
Біль/важкість у лівому підребр'ї	22 (32,84±5,74)	13 (19,40±4,86)	9 (13,43±4,17)	—	<0,05
Біль/важкість у епігастрії	24 (35,82±5,86)	16 (23,88±5,21)	8 (11,94±3,96)	—	<0,003
Печія	14 (20,89±4,97)	5 (7,46±3,21)	6 (8,96±3,49)	3 (4,48± ±2,52)	>0,05
Нудота	29 (43,28±6,05)	16 (23,88±5,21)	13 (19,40±4,86)	—	<0,003
Відрижка	27 (40,29±5,99)	19 (28,39±5,51)	8 (11,94±3,96)	—	<0,003
Гіркота у роті	34 (50,75±6,11)	28 (41,79±6,03)	6 (8,96±3,49)	—	<0,001
Здуття животу	25 (37,31±5,91)	18 (26,87±5,42)	7 (10,45±3,74)	—	<0,003
Закрепи	35 (52,24±6,10)	35 (52,24±6,10)	—	—	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Менш вираженою була динаміка в хворих на ГЕРХ, коли печія зберігалася у 9 з 14 пацієнтів (p>0,05). Частина пацієнтів продовжувала

турбувати важкість у лівому підребер'ї, хоча дана ознака зменшилися за виразністю.

При об'єктивному огляді (табл. 6.2) частіше виявлялися болючість у правому підребер'ї – (53,73±6,09) % осіб та т. Кера – (34,33±5,80) % осіб.

Таблиця 6.2

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення та серцево-судинної системи під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, (M±m), n=67, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребер'ї	36 (53,73±6,09)	27 (40,29±5,99)	6 (8,96±3,49)	—	<0,001
Болючість у т. Кера	23 (34,33±5,80)	19 (28,39±5,51)	4 (5,97±2,89)	—	<0,001
Болючість в епігастрії та пілородуоденальній ділянці	24 (35,82±5,86)	15 (22,39±5,09)	9 (13,43±4,17)	—	<0,003
Болючість у лівому підребер'ї	25 (37,31±5,91)	13 (19,40±4,83)	12 (17,91±4,68)	—	<0,05
Позитивний симптом Ортнера	49 (73,13±5,42)	31 (46,27±6,09)	18 (26,87±5,42)	—	<0,001
Гепатомегалія	51 (76,12±5,21)	19 (28,36±5,51)	21 (31,34±5,67)	11 (16,42± ±4,53)	<0,003
Болючість за ходом петель кишечника	21 (31,34±5,67)	18 (26,87±5,42)	3 (4,48±2,52)	—	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Гепатомегалія та позитивний симптом Ортнера до лікування спостерігався у переважної кількості випадків, рідше – болісність у епігастральній ділянці ((35,82±5,86) % хворих) та ділянці лівого підребер'я ((37,31±5,91) % пацієнтів). Болючість за ходом петель кишечника відмічала третина осіб.

Під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту з боку об'єктивних характеристик відмічено суттєве зменшення болючості у правому підребір'ї та в точці Кера ($p < 0,001$) – після лікування чутливість при пальпації у правому підребір'ї відмічало (8,96±3,49) % хворих, у т. Кера – (5,97±2,89) % пацієнтів.

Слабкопозитивний синдром Ортнера констатований лише у (26,87±5,42) % осіб ($p < 0,001$). Також спостерігалось суттєве зменшення болючості при пальпації петель кишечника ($p < 0,001$).

Меншою мірою була виражена динаміка болючості при пальпації епігастрію та лівого підребер'я, де відмічено зберігання чутливості цих ділянок у 9 (13,43±4,17) % та 12 (17,91±4,68) % осіб відповідно.

Також треба відмітити, що у більшості хворих – (47,76±6,10) % продовжували залишатися збільшені розміри печінки, хоча досягнути позитивної динаміки цієї ознаки вдалось ($p < 0,003$).

Прояви астеничного синдрому характеризувалися наявністю загальної слабкості, швидкої втомлюваності, що було притаманно (35,82±5,86) % опитаних пацієнтів. Подібні скарги частіше пред'являли пацієнти із супутніми серцево-судинними захворюваннями.

Також, хворі з супутньою ІХС до лікування в абсолютній кількості спостережень відмічали наявність кардіалгій (табл. 6.3), особливо при фізичному чи емоційному навантаженні, що супроводжувалося відчуттям перебоїв у роботі серця та задишкою відповідно у (38,46±7,79) та (28,24±7,21) % випадків.

Скарги на головний біль, запаморочення та нестабільність артеріального тиску пред'являли майже всі хворі із супутньою артеріальною гіпертензією.

З боку об'єктивних ознак захворювання до лікування у 19 (48,72±8,00) % випадків аускультативно фіксувалося порушення ритму серцевої діяльності. Середні значення ЧСС у хворих на серцево-судинну патологію склали (86,31±1,54) ударів на хв.

Таблиця 6.3

Динаміка суб'єктивних та об'єктивних ознак супутньої серцево-судинної патології у хворих на НАЖХП (ІБ підгрупа) під впливом базисного комплексу лікування, (M±m), n=39, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Кардіалгія	18 (46,15±7,98)	18 (46,15±7,98)	—	—	<0,001
Відчуття перебоїв в роботі серця	15 (38,46±7,79)	13 (33,33±7,55)	2 (5,13±3,53)	—	<0,003
Задишка	11 (28,24±7,21)	8 (20,51±6,47)	3 (7,69±4,27)	—	<0,05
Періодичний головний біль	21 (53,85±7,98)	21 (53,85±7,98)	—	—	<0,001
Запаморочення	16 (41,03±7,88)	13 (33,33±7,55)	3 (7,69±4,27)	—	<0,003
Нестабільність артеріального тиску	20 (51,28±8,00)	20 (51,28±8,00)	—	—	<0,001
Надшлуночкова аритмія	19 (48,72±8,00)	19 (48,72±8,00)	—	—	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Динаміка клінічних ознак захворювання у пацієнтів із супутніми ІХС та АГ була досить виразною. Так, наприкінці лікування пацієнти відмічали покращення загального самопочуття, не скаржилися на кардіалгії (p<0,001), головний біль (p<0,001) та нестабільність артеріального тиску (p<0,001), що

супроводжувалося припиненням надшлуночкової екстрасистолії за аускультативними даними ($p < 0,001$).

Також слід відмітити суттєвий вплив на прояви астенії ($p < 0,003$), коли в хворих спостерігалось суттєве зменшення психоемоційного напруження, слабкості, втомлюваності, нормалізація сну.

Антропометричні вимірювання визначили, що пацієнти даної групи до лікування мали підвищену масу тіла у (11,94±3,96) % випадків та ожиріння I ((61,19±5,95) % осіб) чи II ступеня ((26,87±5,42) % хворих). При цьому об'єм талії у чоловіків рівнявся (109,57±3,24) см, у жінок – (89,76±2,86) см, при середній вазі тіла (92,58±3,35) кг. При цьому середній показник ІМТ становив (31,86±1,59) кг/м².

Означені позитивні зміни клінічного перебігу основного захворювання та супутньої патології органів травлення та серцево-судинної системи супроводжувалися зниженням маси тіла до (90,65±3,12) кг, тобто на (1,92±0,28) кг, у більшості пацієнтів. При цьому об'єм талії у чоловіків у середньому складав (108,02±2,89) см, у жінок – (88,17±2,73) см. Середній показник ІМТ по групі становив – (31,18±1,40) кг/м², проти (31,86±1,59) кг/м² на початку терапії.

6.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові.

При проведенні біохімічного дослідження на початку лікування у хворих даної групи було виявлено порушення функціонального стану печінки та підшлункової залози (табл. 6.4). Так, порушення пігментного обміну у вигляді незначного підвищення концентрації загального білірубіну (за рахунок непрямой фракції) зареєстроване у 25 ((37,31±5,91) %) хворих, у середньому до (24,73±1,52) мкмоль/л.

Ознаки холестатичного синдрому проявлялися підвищенням лужної фосфатази та ГГТП до 1,5–1,7 N у 26 ((38,81±5,95) %) пацієнтів.

Динаміка біохімічних показників функціонального стану печінки та підшлункової залози у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту ($M \pm m$), $n=67$

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
Загальний білірубін, мкмоль/л	підвищений нормальний	25 42	24,54±2,45 16,19±1,40	16,77±2,11 11,74±0,66	<0,05 <0,2
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений нормальний	26 41	144,35±5,42 112,55±4,23	129,66±4,68 110,90±4,22	>0,05 <0,5
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений нормальний	26 41	60,33±5,68 26,18±2,32	39,96±4,84 24,05±2,22	<0,05 <0,5
АлАТ, ммоль/(год·л)	підвищений нормальний	23 44	1,24±0,13 0,28±0,16	1,09±0,14 0,22±0,10	<0,2 <0,5
АсАТ, ммоль/(год·л)	підвищений нормальний	19 48	0,68±0,05 0,22±0,06	0,50±0,04 0,23±0,07	<0,2 >0,5
Амілаза крові, г/год·л	підвищений нормальний	15 52	38,81±2,73 26,72±2,40	34,59±2,66 25,28±1,78	>0,2 >0,2
Загальний білок, г/л	нормальний	67	76,62±4,35	79,25±4,15	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	67	6,78±0,18	5,80±0,30	<0,02
В-ліпопротеїди, од.	підвищений	67	69,16±2,11	54,32±2,29	<0,001
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	67	2,10±0,15	1,68±0,13	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	знижений	67	4,53±0,24	3,87±0,30	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	підвищений	67	1,53±0,12	1,62±0,11	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	67	3,53±0,36	2,58±0,28	>0,05
МДА, мкмоль/л	підвищений нормальний	41 26	5,80±0,41 3,24±0,31	4,33±0,25 3,12±0,22	<0,01 <0,2
NOx (нітрат/нітрит)	знижений нормальний	54 13	31,32±1,27 40,96±2,12	35,45±1,51 41,14±2,34	>0,05 <0,5

Примітка. Величину P розраховано між показниками до та після лікування.

Явища цитолітичного синдрому у вигляді підвищення активності АлАТ та АсАТ були виявлені відповідно у 23 ((34,33±5,80) %) та 19 ((28,36±5,51) %) випадках.

У 15 ((22,39±5,09) %) обстежених до лікування спостерігалася гіперамілаземія, у середньому до (37,23±1,72) г/год·л, що свідчить про наявність феномену “відхилення ферментів у кров” у цих хворих.

У всіх пацієнтів на початку терапії визначено порушення ліпідного обміну, що виражалось у підвищенні рівня холестерину (середній показник якого склав (6,78±0,18) ммоль/л), β-ліпопротеїдів (середній показник (69,16±2,11) од.), тригліцеридів (середній рівень (2,10±0,15) ммоль/л) та ЛПНЩ у середньому до (4,53±0,24) ммоль/л на тлі зниження ЛПВЩ до (1,53±0,12) ммоль/л.

До лікування у хворих даної групи в переважній кількості випадків ((61,19±5,95) %) спостерігалось збільшення рівня малонового діальдегіду до (5,80±0,41) мкмоль/л та свідчить про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів, причому це відбувалось в хворих як на стеатогепатит мінімального ступеня активності, так і в хворих на простий стеатоз.

Поряд із тим у 54 (80,59±4,83) % осіб спостерігалось зниження показника NOx у середньому до (31,32±1,27), що було характерним для пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи (39 осіб – (72,22±6,09) %) та спостерігалась у більшості пацієнтів без її ознак (15 пацієнтів – (27,78±6,09) %).

Аналіз біохімічних показників після проведеного лікування виявив суттєвий лікувальний вплив запропонованого методу бішофітотерапії. Так, спостерігалось вірогідне зменшення концентрації загального білірубину ($p < 0,05$) та ГГТП, тенденція ($p > 0,05$) до зменшення рівня ЛФ. Незважаючи на деяке зменшення середніх значень АлАТ та АсАТ після лікування, нормалізації маркерів синдрому цитолізу досягти не вдалось.

Одночасно, звертало на себе увагу значуще покращення ліпідного спектру крові, що характеризувалося зменшенням концентрації ЗХ ($p < 0,02$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$), тригліцеридів ($p < 0,05$) та тенденцією до зниження ЛПНЩ ($p > 0,05$). На жаль, цільового рівня ЛПВЩ досягнуто не було ($p > 0,5$).

Вивчення динаміки процесів ПОЛ та змін проявів ЕД під впливом лікування продемонструвало зменшення кількості продуктів пероксидації ліпідів ($p < 0,05$) та тенденцію до підвищення показника NOx ($p > 0,05$).

6.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю

При дослідженні рівня глюкози крові натще до лікування відмічено підвищення її рівня у 13 ((19,40±4,83) %) обстежених, у середньому до (6,14±0,22) ммоль/л, хоча середній показник її концентрації по групі складав (5,72±0,32) ммоль/л. Середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі референтних значень та становив (15,38±0,70) мкОд. /мл. Між тим, у 22 випадках ((32,84±5,74) % осіб) виявлено базальне підвищення рівня імунореактивного інсуліну у середньому до (23,23±0,85) мкОд/мл. Проведення подальшого розрахунку НОМА-IR виявило ознаки інсулінорезистентності у 53 осіб ((79,10±4,97) %), середній показник індексу по групі складав (4,19±0,28) од.

Вивчення динаміки показників інсулінорезистентності продемонструвало виразні позитивні зміни індексу НОМА-IR, коли вдалося досягти референтних значень показника, що більшою мірою було обумовлено зменшенням концентрації інсуліну, особливо у хворих із вихідною базальною гіперінсулінемією (табл. 6.5). Так, середній рівень інсуліну по групі склав (10,78±0,50) мкод. /л, а у хворих із гіперінсулінемією – (14,52±0,37) мкод. /л, тобто рівень гіперінсулінемії знизився у 1,6 рази

($p < 0,001$). Між тим, на рівень глюкози сироватки крові суттєвого впливу внутрішній прийом бішофіту не здійснював.

До лікування у даній групі пацієнтів порушення толерантності до глюкози спостерігалось у 21 ((31,34±5,67) %) випадків. При цьому середній рівень глюкози натще складав (6,09±0,23) ммоль/л, а після стандартного навантаження становив (8,97±0,42) ммоль/л.

Проведене лікування із використанням бішофіту не призводило до вірогідних змін рівня глюкози натще та супроводжувалося лише тенденцією ($p > 0,05$) до змін рівня глюкози через 2 години після навантаження (табл. 6.6).

Таблиця 6.5

Динаміка показників інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, (M±m), n=53

Показник	До лікування	Після лікування	P
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,72±0,32	5,34±0,24	<0,5
Інсулін, мкод. /л	15,38±0,70	10,78±0,50	<0,001
Індекс НОМА-IR	4,19±0,28	2,73±0,15	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Таблиця 6.6

Динаміка показників тесту толерантності до глюкози у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, (M±m), n=21

Показник	До лікування	Після лікування	P
рівень глюкози крові натще, ммоль/л	6,09±0,23	5,71±0,18	>0,2
рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	8,97±0,42	7,85±0,37	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

6.4 Динаміка рівня цитокінів

Аналіз рівня цитокінів у даній групі пацієнтів (табл. 6.7) свідчить про виражену гіпоадипонектинемією у $(88,06 \pm 3,96)$ % осіб, при цьому середній рівень адипонектину становив $(13,96 \pm 1,24)$ нг/мл. А середня концентрація лептину була підвищеною у $(83,58 \pm 4,53)$ % випадків та складала у середньому $(23,15 \pm 2,08)$ нг/мл.

Таблиця 6.7

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, $(M \pm m)$, $n=67$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	$13,96 \pm 1,24$	$18,38 \pm 2,11$	$>0,05$
Лептин, нг/мл	$23,15 \pm 2,08$	$19,76 \pm 1,84$	$<0,5$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Під впливом внутрішнього питного прийому водного розчину бішофіту спостерігалася тенденція ($p > 0,05$) до підвищення рівня адипонектину – його середній рівень наприкінці лікування зростав у 1,3 рази та становив $(18,38 \pm 2,11)$ нг/мл. Між тим, рівень лептину не зазнавав вірогідної динаміки – після лікування його середня концентрація по групі складала $(19,76 \pm 1,84)$ нг/мл ($p < 0,5$).

6.5 Динаміка сонографічних показників

До лікування у всіх пацієнтів з однаковою частотою діагностували I та II ступені стеатозу – відповідно $(35,82 \pm 5,86)$ % та $(37,31 \pm 5,91)$ % хворих, а III ступень мав місце у $(26,87 \pm 5,42)$ % випадків. Збільшення печінки зареєстровану у $(76,12 \pm 5,21)$ % хворих. Супутня патологія біліарної системи

характеризувалася збільшенням розмірів жовчного міхура у третині обстежених ((31,34±5,67) %), а його об'єм дорівнював у середньому (74,18±2,48) см³. Потовщенням його стінок більш ніж на 3 мм відмічено до лікування у (49,25±6,11) % пацієнтів, а наявність неомогенного вмісту в міхурі – у ((43,28±6,05) %).

Аналіз сонографічних даних після лікування продемонстрував позитивний вплив на функціональний стан біліарної системи курсового прийому водного розчину бішофіту, на що вказує зменшення розмірів жовчного міхура у середньому до (65,16±2,32) см³ (p<0,05), нормалізація у 11 ((16,42±4,53) %) пацієнтів (p<0,05) колоїдної структури жовчі. Між тим, на ультразвукові ознаки стеатозу печінки суттєвого впливу не відбувалося, хоча нормалізація розмірів печінки встановлена у (28,36±5,51) % пацієнтів.

6.6 Динаміка ЕКГ, АТ та добового моніторування АТ та ЕКГ

За даними ЕКГ у 39 пацієнтів виявлено синусовий ритм, відхилення електричної осі серця вліво встановлено у 13 (33,33±7,55) % хворих, порушення провідності у вигляді блокади однієї з ніжок пучка Гіса – у 8 (20,51±6,47) % хворих, ознаки порушення процесів реполяризації в різних відділах серця виявлені у 27 (62,23±7,76) % хворих.

При вимірюванні «офісного» артеріального тиску в хворих з супутню АГ виявлено підвищення середніх значень систолічного АТ у середньому до (155,24±3,52) мм рт. ст. та диастолічного артеріального тиску до (97,08±3,39) мм рт. ст.

Після лікування за даними ЕКГ відмічено зменшення проявів порушень процесів реполяризації у різних відділах серця.

За даними добового моніторування ЕКГ, у хворих на супутню ІХС до лікування у 100 % випадків виявлено підвищення середніх добових значень

ЧСС, підвищення циркадного індексу ЧСС. У 100 % хворих мала місце надшлуночкова екстрасистоля.

При проведенні добового моніторування ЕКГ наприкінці лікування нами відмічено виражену позитивну динаміку досліджуваних показників (табл. 6.8). Так, спостерігалось вірогідне зменшення показників середньої добової ЧСС ($p < 0,001$), зменшення загальної кількості епізодів та хвилин тахікардії в 5,4 рази ($p < 0,001$), зменшення загальної кількості надшлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$) та зменшення частоти парних надшлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$) у всіх хворих.

При добовому моніторванні АТ до лікування були виявлені його значні порушення. Так, відмічено підвищення середніх добових значень систолічного артеріального тиску до ($152,39 \pm 4,27$) мм рт. ст. та діастолічного артеріального тиску до ($98,44 \pm 3,42$) мм рт. ст., збільшення гіпертензивного індексу часу САТ у середньому до ($44,83 \pm 4,55$) мм рт. ст. та гіпертензивного індексу часу ДАТ у середньому до ($42,77 \pm 3,39$) мм рт. ст., недостатній ступінь зниження нічного АТ ($6,49 \pm 1,27$) %.

Таблиця 6.8

Динаміка основних показників добового моніторування ЕКГ

у хворих на НАЖХП із супутньою ІХС під впливом

внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, ($M \pm m$), $n=18$

Показники	До лікування	Після лікування	p
Середня ЧСС, добова, уд. /хв	$97,00 \pm 2,65$	$69,25 \pm 2,26$	$< 0,001$
Циркадний індекс	$1,49 \pm 1,02$	$1,22 \pm 1,08$	$> 0,5$
Хвилини тахікардії за добу	$56,25 \pm 4,32$	$10,35 \pm 4,52$	$< 0,001$
Надшлункові екстрасистоли, загальна кількість	$179,89 \pm 7,76$	$73,75 \pm 6,17$	$< 0,001$
Надшлункові екстрасистоли парні	$159,75 \pm 5,05$	$94,67 \pm 4,83$	$< 0,001$

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Призначення медикаментозного лікування в поєднанні із внутрішнім курсовим прийомом бішофіту на тлі покращення самопочуття супроводжувалось наближенням значень «офісного» артеріального тиску до нормальних показників. Так, середній рівень САТ після лікування становив – (129,86±4,11) мм рт. ст., а ДАТ – (80,56±3,15) мм рт. ст.

Позитивні результати лікування підтверджувалися і аналізом показників добового профілю АТ. Так, відмічено вірогідне зниження середніх добових значень САТ ($p<0,01$) та ДАТ ($p<0,02$), гіпертензивного індексу часу САТ ($p<0,01$) та ДАТ ($p<0,001$) та збільшення ступеня нічного зниження АТ ($p<0,01$), що детально наведено у таблиці 6.9.

Таблиця 6.9

Динаміка основних показників добового моніторингу АТ у хворих на НАЖХП із супутньою АГ під впливом внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту, ($M\pm m$), $n=21$

Показники	До лікування	Після лікування	p
Середній САТ, мм рт. ст.	152,39±4,27	129,85±3,82	<0,01
Середній ДАТ, мм рт. ст.	98,44±3,42	76,48±3,08	<0,02
Гіпертензивний ІЧ САТ, %	44,83±4,55	24,51±3,98	<0,01
Гіпертензивний ІЧ ДАТ, %	42,77±3,39	25,46±2,65	<0,001
Ступінь нічного зниження АТ, %	6,49±1,27	16,34±2,22	<0,01

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

До лікування **високу якість життя** згідно відповідного опитувальника констатувало лише (19,40±4,86) % осіб, результати інших пацієнтів при тестуванні свідчили про НЯЖ ((80,59±4,83) % пацієнтів) та складали у середньому (62,22±2,34).

Результати оцінки якості життя у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього прийому водного розчину бішофіту продемонстрували наступне.

Повторне тестування пацієнтів засвідчило підвищення якості життя до високої у $(46,27 \pm 6,09)$ % осіб ($p < 0,001$) із вихідним НЯЖ, тому наприкінці лікувального курсу у $(65,67 \pm 5,80)$ % осіб якість життя була високою.

Висновок. Отже, запропоноване лікування із застосуванням внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту сприяє виразній позитивній динаміці клінічного перебігу НАЖХП і супутньої патології гастродуоденальної системи, біліарної системи та кишечника за умов наявності закрепів, що підтверджується відновленням розмірів жовчного міхура та зменшення осаду у ньому. Суттєвою була й динаміка деяких показників функціонального стану печінки, а саме показників пігментного обміну, деяких лабораторних проявів холестазу, ліпідного спектру крові, зокрема спостерігалось вірогідне зменшення концентрації загального холестерину, β -ЛП та тригліцеридів, з одночасним зниженням показників ПОЛ. Водночас, внутрішній курсовий прийом водного розчину бішофіту не мав позитивного ефекту щодо гіпертрансфераземії в осіб зі стеатогепатитом.

Звертає на себе увагу яскравий ефект даного виду лікування щодо ознак інсулінорезистентності, коли відбувалося не тільки зменшення індексу НОМА, а й виражене зменшення ознак гіперінсулінемії. Однак, таке лікування не мало вірогідного впливу на порушення толерантності до глюкози.

У хворих із супутньою патологією серцево-судинної системи, внутрішній курсовий прийом бішофіту сприяв посиленню позитивних ефектів планової медикаментозної терапії, а саме – подальшому зменшенню середніх значень ЧСС, часу тахікардії на добу, зменшенню кількості надшлункових екстрасистол, покращенню добового профілю артеріального тиску та зменшенню варіабельності артеріального тиску протягом доби, в тому числі за рахунок покращення нічного зниження АТ, що підтверджено даними ДМ ЕКГ та АТ. Означені зміни супроводжувалися тенденцією до зменшення показника NOx ($p > 0,05$).

За результатами аналізу анкет більшість з обстежених даної групи відмічала поліпшення якості життя.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Ефективність внутрішнього прийому розчину Полтавського бішофіту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування: монографія* / К. Д. Бабов, С. Г. Гуща, О. М. Нікіпелова, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, Л. В. Тихохід, А. Я. Пирогов. Одеса: ПОЛІГРАФ, 2018. С. 84–89. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії).*

2. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерология*. 2014. № 2 (52). С. 42–45. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Ефективність внутрішнього курсового прийому водного розчину «Полтавський бішофіт» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 2. С. 23–25. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

4. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Эффективность различных методик бишофитотерапии в немедикаментозном лечении больных неалкогольной жировой болезнью. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. К., 2014. Вип. 23 (2). С. 94–101. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

5. Медико-біологічна оцінка якості та цінності розведеного розчину природного мінералу бішофіт свердловини № 1 Затуринського родовища, м.

Полтава / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Т. І. Малихіна, Н. О. Алексеєнко, С. Г. Гуца. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 3. С. 59–62. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 484–492.

7. Заболотна І. Б. Нові можливості немедикаментозного лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супровідною артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6. С. 58–65.

8. Заболотная И. Б. Новые возможности коррекции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2015. № 5. С. 20–25.

9. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Migovich I. I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica*. 2015. Vol. L VII, N 4 (142). P. 253–256. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

10. Dragomiretska N., Zabolotna I., Gushcha S. Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, N 9. P. 663–670. DOI:10.5281/zenodo.31762. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

11. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

12. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty

liver disease. Are drugs always essential? *Deutscher Wissenschaftsberold German Science Herald*. 2017. N 5. P. 54–60. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

13. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, N 5. P. 983–995. DOI: [http://dx. doi. org/10.5281/zenodo.1219230](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230).

14. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 91733 Україна. № у 2014 02125; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).

15. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, коморбідної з серцево-судинними захворюваннями: пат. 113417 Україна. № у 2016 07837; заявл. 15.07.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).

16. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Нові можливості немедикаментозної корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи: IV наук. – практ. конф. з міжнар. участю*. м. Тернопіль, 8–9 жовт. 2014 р. : матеріали. Тернопіль, 2014. С. 45–46. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

17. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Містобудівне планування і управління*

прибережними територіями: міжнар. наук. – практ. конф. смт. Сергіївка, Одеська обл., 12–13 жовт. 2017 р. : матеріали. Сергіївка, 2017. С. 27–28.

18. Заболотна І. Б., Гуца С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого*. г. Одесса, 24–25 мая 2018 г. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

19. Диференційоване застосування бішофіту у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: метод. рекомендації / укладачі: Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко. К., 2015. 20 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*

20. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Відновлювальне лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з внутрішнім застосуванням водного розчину бішофіту Полтавського родовища: інформ. лист № 146-2015. К., 2015. 4 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

РОЗДІЛ 7

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ СУЛЬФАТНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

7.1 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому сульфатної мінеральної розведеної води свр. № 3-К малої мінералізації (розведення 3–4 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

7.1.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань. Обстежено 64 хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення. Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік складав (53,56±2,18) років.

Неалкогольний стеатоз був наявний у 60,94 % хворих, неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 39,06 % осіб. Супутня патологія органів травлення була представлена хронічним некалькульозним холециститом у 34 хворих (53,12 %), дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді у 18 пацієнтів (28,13 %), гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у 16 осіб (25,00 %), хронічним неатрофічним гастритом в 11 випадках (17,18 %), хронічним панкреатитом та синдромом подразненого кишечника відповідно у 22 (34,37 %) та 29 (45,31 %) хворих.

Усі пацієнти даної групи додатково до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, що приймали внутрішню мінеральну воду свр. № 3-К у розведенні 3,0–4,0 г/дм³ Нинівського родовища Львівської області (курорт Моршин).

До лікування пацієнтів даної групи найчастіше непокоїли важкість у правому ((64,06±5,99) % осіб) та лівому ((29,68±5,71) % хворих) підребер'ях,

епігастрії ((28,12±5,62) % випадків). Прояви диспепсичного синдрому, такі як гіркота у роті та нудота, турбували понад 1/3 осіб, печія та відрижка непокоїли відповідно (26,56±5,52) % та (23,44±5,29) % пацієнтів (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП
із супутньою патологією органів травлення під впливом
внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0–4,0 г/л,
(M±m), n=64, кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, втомлюваність	23 (35,94±5,99)	18 (28,12±5,62)	5 (7,81±3,35)	—	<0,001
Біль/важкість у правому підребр'ї	41 (64,06±5,99)	35 (54,68±6,22)	4 (6,25±3,03)	—	<0,001
Біль/важкість у лівому підребр'ї	19 (29,68±5,71)	14 (21,85±5,17)	5 (7,81±3,35)	—	<0,003
Біль/важкість у епігастрії	18 (28,12±5,62)	10 (15,63±4,54)	8 (12,50±4,13)	—	<0,05
Печія	17 (26,56±5,52)	9 (14,06±4,35)	8 (12,50±4,13)	—	<0,05
Нудота	23 (35,94±5,99)	23 (35,94±5,99)	—	—	<0,001
Відрижка	15 (23,44±5,29)	15 (23,44±5,29)	—	—	<0,001
Гіркота у роті	25 (39,06±6,09)	25 (39,06±6,09)	—	—	<0,001
Здуття животу	23 (35,94±5,99)	17 (26,56±5,52)	6 (9,38±3,64)	—	<0,003
Закрепи	21 (32,81±5,87)	18 (28,12±5,62)	3 (4,69±2,64)	—	<0,001
Проноси	8 (12,50±4,13)	—	3 (4,69±2,64)	5 (7,81±3,35)	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Прояви гастродуоденальної патології характеризувалися скаргами на біль або важкість у епігастральній та пілородуоденальній ділянках у $(28,12 \pm 5,62)$ % хворих, що підтверджувалося пальпаторною болючістю цієї області у $(37,50 \pm 6,05)$ % випадків. На закрепи скаржилася біля третини хворих.

Загальну слабкість та швидку втомлюваність, розлади сну відмічало понад третини опитаних осіб $((35,94 \pm 5,99)$ %).

При об'єктивному огляді найчастіше виявлялися болючість у правому підребер'ї $((40,63 \pm 6,14)$ % осіб) та точці Кера $((43,75 \pm 6,20)$ % пацієнтів), гепатомегалія $((81,25 \pm 4,88)$ % хворих), яка супроводжувалася позитивним симптомом Ортнера у більшості оглянутих пацієнтів. У понад 1/3 осіб мала місце болючість при пальпації петель кишечника.

Вимірювання маси тіла засвідчило, що надмірну вагу мало $(14,06 \pm 4,35)$ % хворих, ожиріння I ступеня – $(68,75 \pm 5,69)$ % осіб, ожиріння II ступеня – $(17,18 \pm 4,72)$ % пацієнтів. При цьому середня маса тіла по групі становила $(91,56 \pm 3,48)$ кг, при об'ємі талії у чоловіків – $(108,94 \pm 2,65)$ см, у жінок – $(90,46 \pm 2,58)$ см. За результатами розрахунку індексу маси тіла середній показник ІМТ дорівнював $(32,18 \pm 1,38)$ кг/м².

Під впливом даного курсового питного лікування спостерігався чіткий позитивний ефект щодо ліквідації болю та важкості у правому ($p < 0,001$) і лівому ($p < 0,003$) підребер'ї, а також диспепсичних проявів: гіркоти у роті, нудоти, відрижки ($p < 0,001$). Така динаміка з боку суб'єктивних ознак патологічного процесу у гепатобіліарній системі супроводжувалася аналогічною тенденцією з боку об'єктивних ознак захворювання, коли спостерігалось значне зменшення болючості при пальпації правого підребер'я та т. Кера ($p < 0,001$), симптома Ортнера ($p < 0,001$), з одночасним зменшенням частоти виявлення гепатомегалії ($p < 0,003$).

Між тим, в хворих із супутньою гастродуоденальною патологією лікувальний ефект даної мінеральної води проявлявся менш виразно, ($p < 0,05$), оскільки тільки у половини оглянутих пацієнтів наступила ліквідація таких ознак захворювання, як печія, болі або важкість у епігастрії

та болючість при пальпації гастродуоденальної зони, а в решті пацієнтів – тільки їх зменшення (табл. 7.2).

Досить однозначно даний лікувальний комплекс впливав на ознаки астенії, коли у переважної кількості опитаних осіб ці симптоми були усунені наприкінці курсу лікування ($p < 0,001$).

Таблиця 7.2

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0–4,0 г/л, ($M \pm m$), $n=64$, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребір'ї	26 (40,63±6,14)	22 (34,37±5,94)	4 (6,25±3,03)	—	<0,001
Болючість у т. Кера	28 (43,75±6,20)	20 (31,25±5,79)	8 (12,50±4,13)	—	<0,001
Болючість в епігастрії та пілородуоденаль-ній ділянці	24 (37,50±6,05)	13 (20,31±5,03)	11 (17,18±4,72)	—	<0,05
Болючість у лівому підребір'ї	22 (34,37±5,94)	14 (21,85±5,17)	9 (14,06±4,36)	—	<0,05
Позитивний симптом Ортнера	47 (73,44±5,52)	38 (59,38±6,14)	8 (12,50±4,13)	—	<0,001
Гепатомегалія	52 (81,25±4,88)	30 (46,88±6,24)	22 (34,37±5,94)	—	<0,003
Болючість при пальпації петель кишечника	22 (34,37±5,94)	15 (23,44±5,29)	7 (10,94±3,90)		<0,003

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Слід відмітити суттєвий позитивний ефект щодо відновлення випорожнень ($p < 0,001$), зменшення здуття живота у хворих на супутній СПК із закрепами. У пацієнтів зі схильністю до проносів суттєвого позитивного ефекту не відмічено.

У всіх обстежених наприкінці лікування при антропометричному дослідженні було визначено зменшення маси тіла у середньому до $(88,04 \pm 2,99)$ кг, тобто на $(3,54 \pm 0,46)$ кг, при обхваті талії у чоловіків – $(106,55 \pm 2,18)$ см та жінок – $(87,47 \pm 2,27)$ см. Наприкінці лікування середній показник ІМТ по групі становив – $(31,27 \pm 1,22)$ кг/м².

7.1.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові. Аналіз біохімічних показників на початку лікування визначив низку суттєвих порушень з боку функціонального стану печінки та показників ліпідного обміну. Так, підвищення концентрації загального білірубіну до $(26,54 \pm 2,95)$ мкмоль/л за рахунок непрямой фракції спостерігалось у 25 $(39,06 \pm 6,09)$ % пацієнтів. Ознаки гіпертрансфераземії у вигляді підвищення АЛАТ та АсАТ виявлені у 17 $((26,56 \pm 5,52)$ %) та 14 $((21,85 \pm 5,17)$ %) осіб відповідно. Підвищення рівня ЛФ та ГГТП встановлено, відповідно, у 21 $((32,81 \pm 5,87)$ %) та 18 $((28,12 \pm 5,62)$ %) хворих, що свідчить про ознаки холестазу.

У всіх пацієнтів спостерігалися порушення ліпідного обміну у вигляді дисліпідемії. Так, рівень загального холестерину становив $(5,87 \pm 0,23)$ ммоль/л, значення β -ліпопротеїдів складали у середньому $(62,69 \pm 3,49)$ од., рівень ЛПНЩ складав $(3,69 \pm 0,53)$ ммоль/л, а рівень ЛПВЩ – $(1,09 \pm 0,12)$ ммоль/л. Концентрація тригліцеридів становила – $(2,67 \pm 0,68)$ ммоль/л (табл. 7.3).

У 14 $((21,87 \pm 5,17)$ %) хворих на хронічний панкреатит спостерігалось підвищення рівня амілази крові у середньому до $(36,59 \pm 2,14)$ г/год·л.

Таблиця 7.3

Динаміка біохімічних показників функціонального стану печінки та підшлункової залози у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/л, (M±m), n=64

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
Загальний білі-рубін, мкмоль/л	підвищений	25	26,54±2,95	16,63±2,34	<0,02
	нормальний	39	16,19±1,40	11,74±0,66	<0,2
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	21	138,62±6,12	116,46±4,98	<0,05
	нормальний	43	118,69±3,22	112,63±4,33	>0,2
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	18	56,14±5,78	42,24±3,46	>0,05
	нормальний	46	32,44±2,66	29,08±3,09	>0,2
АлАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	17	1,21±0,12	0,94±0,13	<0,2
	нормальний	47	0,39±0,05	0,22±0,03	>0,5
АсАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	14	0,56±0,08	0,42±0,05	<0,2
	нормальний	50	0,28±0,02	0,26±0,02	>0,5
Амілаза крові, г/год·л	підвищений	14	36,59±2,14	28,26±1,97	<0,05
	нормальний	50	26,72±1,40	25,28±2,11	>0,2
Загальний білок, г/л	нормальний	64	77,18±5,42	79,25±4,15	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	64	5,87±0,23	5,14±0,19	<0,05
В-ліпопротеїди, од.	підвищений	64	62,69±3,49	54,22±2,40	<0,02
Тригліцериди, моль/л	підвищений	64	2,67±0,28	2,14±0,23	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	знижений	64	3,69±0,33	3,08±0,18	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	підвищений	64	1,09±0,13	1,26±0,15	>0,2
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	64	4,47±0,36	3,09±0,28	<0,01
МДА, мкмоль/л	підвищений	47	5,20±0,19	4,68±0,17	<0,05
	нормальний	17	3,16±0,14	3,09±0,12	>0,2

Примітка. Величину P розраховано між показниками до та після лікування.

Проведене питне лікування хворих на НАЖХП продемонструвало виразний позитивний ефект щодо функціонального стану печінки та порушень ліпідного обміну. Так, спостерігалось вірогідне зменшення концентрації загального білірубіну майжеу 1,6 рази ($p < 0,02$), маркерів холестазу – ЛФ у 1,2 рази ($p < 0,05$) та ГГТП у 1,3 рази ($p > 0,05$).

При цьому вірогідного впливу на активність АЛАТ та АсАТ відмічено не було, хоча середні показники знизилися у 1,3 – 1,4 рази.

Поряд з цим, звертало на себе увагу значне покращення показників ліпідного спектру крові, що проявлялось зменшенням концентрації загального холестерину ($p < 0,05$) та β -ЛП ($p < 0,02$), тенденцією до зниження тригліцеридів ($p > 0,05$) та ЛПНЩ. При цьому рівень ЛПВЩ вірогідно не змінився ($p > 0,2$), хоча їх рівень протягом лікування піднявся на 15,59 %. Також спостерігалось вірогідне зниження коефіцієнта атерогенності ($p < 0,01$).

Рівень амілази крові знизився вірогідно у 1,3 рази та становив ($28,26 \pm 1,97$) г/год·л.

В результаті вивчення стану перекисного окислення ліпідів до лікування у хворих даної групи відмічено збільшення рівня малонового діальдегіду у 47 (($73,44 \pm 5,52$) %) пацієнтів, що свідчить про інтенсифікацію процесів вільнорадикального окислення ліпідів, причому це відбувалось у всіх хворих на стеатогепатит мінімального ступеня активності та в частини (($17,18 \pm 4,72$) %) пацієнтів зі стеатозом.

Вивчення динаміки процесів ПОЛ під впливом лікування продемонструвало зниження рівня МДА, що свідчить про пригнічення процесів пероксидації ліпідів ($p < 0,05$).

7.1.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю. Вивчення стану вуглеводного обміну у хворих даної групи продемонструвало ознаки інсулінорезистентності у 48 (($75,00 \pm 5,41$) %) осіб (табл. 7.4). При цьому середній показник індексу НОМА-IR становив ($3,62 \pm 0,36$) од. Явища незначної гіперінсулінемії виявлені у 13

((20,31±5,03) %) пацієнтів. При цьому рівень інсуліну, в середньому, складав (21,62±1,59) мкОд/мл, хоча середній рівень по групі не виходив за межі референтних значень. Середня концентрація глюкози сироватки крові знаходилась у межах фізіологічних коливань, однак, у 11 осіб визначену гіперглікемію, яка у середньому становила (6,21±0,19) ммоль/л.

За результатами толерантності до вуглеводів у хворих даної групи виявило її порушення у третини хворих (табл. 7.5). При цьому середній показник базальної глікемії знаходився у межах референтних значень, а через 2 години після навантаження перевищував норму та складав (10,11±0,52) ммоль/л.

Таблиця 7.4

Динаміка показників інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/л, (M±m), n=48

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,64±0,27	5,25±0,21	>0,2
Інсулін, мкОд/л	15,36±1,09	11,78±1,12	<0,05
Індекс НОМА-IR	3,62±0,36	2,72±0,24	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Таблиця 7.5

Динаміка показників тесту толерантності до глюкози у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/л, (M±m), n=22

Показник	До лікування	Після лікування	P
рівень глюкози крові натще, ммоль/л	5,72±0,31	5,44±0,26	<0,5
рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	10,11±0,52	8,66±0,44	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Під впливом лікування відбувалося вірогідне зниження ознак інсулінорезистентності згідно індекса НОМА. Проте, достовірного впливу на рівень інсуліну у хворих із вихідною базальною гіперінсулінемією досягнуто не було – після лікування тільки у 5 пацієнтів рівень інсуліну знизився до референтних значень. При цьому середній рівень інсуліну у хворих із вихідною гіперінсулінемією після лікування знизився майже у 1,2 рази та складав $(18,34 \pm 1,32)$ мкОд/мл ($p < 0,2$).

Поряд із тим, у хворих із порушеною толерантністю до вуглеводів виявлено зниження рівня глікемії через 2 години після навантаження ($p < 0,05$).

7.1.4 Динаміка рівня цитокінів. Рівень лептину до лікування у даній групі був підвищений майже у всіх обстежених пацієнтів ($(71,87 \pm 5,62)$ %) та складав у середньому $(26,15 \pm 3,46)$ нг/мл. Рівень адипонектину був суттєво знижений (табл. 7.6) у $(76,56 \pm 5,29)$ % випадків, його середні значення по групі становили $(13,19 \pm 2,58)$ нг/мл.

Таблиця 7.6

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП
під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К
у розведенні 3–4 г/л, ($M \pm m$), $n=64$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	$13,19 \pm 2,58$	$22,18 \pm 3,07$	$< 0,05$
Лептин, нг/мл	$26,15 \pm 3,46$	$17,08 \pm 2,52$	$> 0,05$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/дм³ у хворих на НАЖХП характеризувався позитивною динамікою показників, що вивчалися. Так рівень адипонектину зріс у 1,68 рази та становив наприкінці лікування $(22,18 \pm 3,07)$ нг/мл ($p < 0,05$), а рівень лептину,

навпаки, мав тенденцію до зниження – його рівень після лікування складав у середньому по групі $(17,08 \pm 2,52)$ нг/мл ($p > 0,05$).

7.1.5 Динаміка сонографічних показників. Вивчення сонографічних показників гепатобіліарної системи до початку лікування свідчило про наявність ультразвукових ознак стеатозу печінки у 100 % пацієнтів. За результатами оцінки ступеня стеатозу превалювали пацієнти зі II ступенем, які склали $(65,62 \pm 5,94)$ %. I ступінь стеатозу зустрічалася у $(21,87 \pm 5,17)$ % спостережень, а III – у $(12,50 \pm 4,13)$ % осіб.

Гепатомегалію виявлено у $(81,25 \pm 4,88)$ % осіб.

Стан біліарної системи характеризувався збільшенням об'єму жовчного міхура у 1/3 хворих $((28,12 \pm 5,62)$ %) у середньому до $(75,45 \pm 2,56)$ см³, з наявністю неомогенного вмісту та/чи біліарного складу у ньому $((54,68 \pm 6,22)$ %) і потовщенням стінок міхура $((53,12 \pm 6,24)$ %) у половині випадків

Курсовий питний прийом дослідженої мінеральної води, не призводив до суттєвого покращення сонографічних характеристик стану печінки. Зменшення параметрів гепатомегалії відмічено у $(34,37 \pm 5,94)$ % спостережень, а у решти осіб наступила нормалізація розмірів органу ($p < 0,003$).

Більш суттєва динаміка простежувалася з боку сонографічних ознак патології жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, де відбувалася тенденція до зменшення розмірів жовчного міхура за умов його початкового збільшення $((67,52 \pm 3,42)$ см³) після лікування, $p > 0,05$), поява гомогенного вмісту чи суттєве зменшення осаду в ньому при курсовому питному прийомі МРВ у $(26,56 \pm 5,52)$ % осіб ($p < 0,003$).

Оцінка якості життя. До лікування високу якість життя констатувало лише $(28,12 \pm 5,62)$ % осіб, інші пацієнти згідно опитування мали низьку якість життя, що дорівнювало у середньому $(56,42 \pm 2,08)$ балів. Внутрішній курсовий прийом даної МВ сприяв підвищенню якості життя у більшості

хворих. Так, наприкінці лікування ВЯЖ констатовано у $(73,44 \pm 5,52)$ % пацієнтів ($p < 0,001$).

Висновок. Таким чином, внутрішній курсовий прийом сульфатної МРВ малої мінералізації свр. № 3-К у розведенні 3,0 – 4,0 г/л призводить до поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, супутньої патології біліарної системи та СПК, що перебігає із закрепами, сприяє зниженню маси тіла, відновленню функціонального стану печінки на тлі обмеження процесів ПОЛ, а саме, нормалізації пігментного обміну, зменшенню ознак холестазу, вірогідного зниження концентрації загального холестерину, β -ЛП, тенденції до зменшення рівня тригліцеридів та ЛПНЩ, а також позитивної динаміки концентрації адипонектину на тлі визначного – на 15,59 % – підвищення рівня ЛПВЩ. Паралельно спостерігалось вірогідне зменшення ознак інсулінорезистентності на тлі поліпшення толерантності до вуглеводів. Однак, слід звернути увагу на те, що дана МВ при її курсовому застосуванні не спроможна зменшити явища гіперінсулінемії, а у більшості пацієнтів після лікування рівень інсуліну залишався підвищеним.

Поліпшення клінічних та лабораторних ознак основного захворювання відбувалося на тлі виразного зростання якості життя та підтверджувалося сонографічними даними, згідно яких простежувалося зменшення розмірів жовчного міхура за умов його початкового збільшення, поява гомогенного вмісту чи суттєве зменшення осаду в ньому, що свідчить про поліпшення процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

Між тим, дана мінеральна вода при її курсовому застосуванні володіє слабкішою дією щодо супутньої патології стравоходу, шлунку та ДПК, що проявляється зберіганням відповідних ознак захворювання у половини пацієнтів, хоча виражені вони значно меншою мірою.

Крім того, під впливом даної МВ не вдалося отримати вірогідного зменшення гіпертрансфераземії в осіб зі стеатогепатитом.

7.2 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому сульфатної мінеральної розведеної води свр. № 3-К середньої мінералізації (розведення 6,5-7,5 г/л) Нинівського родовища Львівської області у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

7.2.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань.

Обстежено 72 хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення. Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік складав $(54,28 \pm 2,85)$ років.

Неалкогольний стеатоз був наявний у 61,11 % хворих, неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 38,89 % осіб. Супутня патологія органів травлення була представлена хронічним некалькульозним холециститом у 31 хворого (43,05 %), дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді – у 22 пацієнтів (30,55 %), гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у – 19 осіб (26,39 %), хронічним неатрофічним гастритом – в 16 випадках (22,22 %), хронічним панкреатитом – у 27 спостереженнях (37,50 %) та синдромом подразненого кишечника – у 31 хворого (43,05 %).

Усі пацієнти даної групи додатково до дієтотерапії та режиму фізичних навантажень отримували внутрішній курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/дм³ Нинівського родовища Львівської області (курорт Моршин).

До лікування пацієнтів даної групи найчастіше турбували важкість у правому 49 $((68,06 \pm 5,49) \%)$ та лівому 29 $((40,28 \pm 5,78) \%)$ підребер'ї, симптоми диспепсик – як нудота $((34,72 \pm 5,61) \%)$ осіб), гіркота у роті $((37,50 \pm 5,71) \%)$ пацієнтів), відрижка повітрям чи кислим $((23,61 \pm 5,00) \%)$ хворих), печія $((22,22 \pm 4,90) \%)$ осіб). Біль або важкість в епігастрії, в тому числі натще або після прийому їжі непокоїла третину осіб (табл. 7.7).

Наявність закрепів, які супроводжувалися здуттям животу, відмічало третина опитаних $((31,94 \pm 5,49) \%)$.

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/л, ($M \pm m$), $n=72$, кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, швидка втома	17 (23,61±5,00)	17 (23,61±5,00)	—	—	<0,001
Біль/важкість у правому підребер'ї	49 (68,06±5,49)	49 (68,06±5,49)	—	—	<0,001
Біль/важкість у лівому підребер'ї	29 (40,28±5,78)	23 (31,94±5,49)	6 (8,33±3,26)	—	<0,001
Біль/важкість у епігастрії	27 (37,50±5,71)	10 (13,89±4,08)	17 (23,61±5,00)	—	>0,05
Печія	16 (22,22±4,90)	—	16 (22,22±4,90)	—	>0,05
Нудота	25 (34,72±5,61)	—	—	—	<0,001
Відрижка	17 (23,61±5,00)	17 (23,61±5,00)	—	—	<0,003
Гіркота у роті	27 (37,50±5,71)	27 (37,50±5,71)	—	—	<0,001
Здуття животу	30 (41,67±5,81)	25 (34,72±5,61)	5 (6,94±2,99)	—	<0,001
Закрепи	23 (31,94±5,49)	23 (31,94±5,49)	—	—	<0,001

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

При об'єктивному огляді найчастіше виявлялися болючість у правому 47 ((65,28±5,61) %) та лівому підребер'ї 24 ((33,33±5,65) %), що супроводжувалося гепатомегалією та позитивним симптомом Ортнера

відповідно у $(77,78 \pm 4,90)$ % та $(70,83 \pm 5,36)$ % випадків. Болючість у точці Кера та в епігастральній ділянці відмітили 1/4 хворих. Пальпаторна болючість різних відділів кишечника реєструвалася у $(45,83 \pm 5,87)$ % оглянутих пацієнтів.

Вимірювання маси тіла в даній групі спостереження засвідчило надмірну вагу у 10 $(13,89 \pm 4,08)$ % хворих, ожиріння II ступеня – у 7 $(9,72 \pm 3,49)$ % осіб, в решти хворих констатовано ожиріння I ступеня 55 $(76,39 \pm 5,00)$. При цьому середня маса тіла по групі становила $(93,44 \pm 3,18)$ кг, при обвід талії у чоловіків в середньому – $(110,31 \pm 2,09)$ см, у жінок – $(93,44 \pm 3,14)$ см. Індекс маси тіла в середньому по групі складав $(32,76 \pm 2,20)$ кг/м².

Під впливом даного курсового питного лікування спостерігався виражений ефект щодо ліквідації таких ознак больового та диспепсичного синдромів як, біль чи важкість у правому підребр'ї, гіркота у роті ($p < 0,001$), нудота ($p < 0,001$), болючість при пальпації в правому підребер'ї та т. Кера ($p < 0,001$), симптома Ортнера та гепатомегалії ($p < 0,001$).

Слід відмітити суттєвий позитивний ефект щодо нормалізації випорожнень ($p < 0,001$), зменшення здуття животу, на тлі чого відбувалося суттєве зменшення пальпаторної болючості різних відділів кишечника у хворих на супутній СПК із закрепами.

Проте, у частини пацієнтів продовжували проявлятися ознаки езофагогастроуденальної патології, хоча вони були виражені меншою мірою.

Так, печія продовжувала турбувати, але меншою мірою, всіх пацієнтів. Важкість у епігастральній ділянці наприкінці лікування відмічена у половини опитаних осіб, а пальпаторна болючість і епігастральній та пілородуоденальній ділянках у $(12,50 \pm 3,89)$ % випадків (табл. 7.8).

У всіх обстежених наприкінці лікування при антропометричному дослідженні було встановлено зменшення маси тіла – її середній показник складав $(90,63 \pm 2,61)$ кг, тобто у середньому схуднення відбулося на $(2,83 \pm 0,36)$ кг.

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/л, ($M \pm m$), $n=72$, кількість хворих, %

Ознаки	До лікування	Після лікування			Р
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребр'ї	47 (65,28±5,61)	47 (65,28±5,61)	—	—	<0,001
Болючість у т. Кера	19 (26,39±5,31)	16 (22,22±4,89)	3 (4,17±2,35)	—	<0,003
Болючість в епігастрії та пілородуоденальній ділянці	18 (25,00±5,10)	9 (12,50±3,89)	9 (12,50±3,89)	—	>0,05
Болючість у лівому підребр'ї	24 (33,33±5,65)	18 (25,00±5,10)	6 (8,33±3,26)	—	<0,003
Позитивний симптом Ортнера	51 (70,83±5,36)	43 (59,72±5,78)	8 (11,11±3,70)	—	<0,001
Гепатомегалія	56 (77,78±4,89)	47 (65,28±5,61)	9 (12,50±3,89)	—	<0,001
Болючість за ходом петель кишечника	33 (45,83±5,87)	29 (40,28±5,78)	4 (5,56±2,70)	—	<0,001

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

При цьому об'єм талії у чоловіків в середньому складав (108,53±1,52) см, у жінок – (90,11±2,37) см. Індекс маси тіла в середньому по групі складав (31,79±1,76) кг/м².

7.2.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові. У даній групі спостереження до лікування у більшості випадків біохімічні показники

сироватки крові знаходились за межами референтних значень (табл. 7.9).
Порушення пігментного обміну за показником підвищення концентрації загального білірубіну за рахунок непрямой фракції, у середньому до $(26,42 \pm 2,78)$ мкмоль/л спостерігалось у 23 $(31,94 \pm 5,49)$ % пацієнтів. Ознаки холестазу за рівнем ЛФ та ГГТП визначено відповідно у 25 $(34,72 \pm 5,61)$ % та 27 $(37,50 \pm 5,71)$ % хворих. Ознаки гіпертрансфераземії у вигляді підвищення АлАТ та АсАТ виявлені у 21 $(29,17 \pm 5,36)$ % осіб та 19 $(26,39 \pm 5,31)$ % осіб відповідно.

Порушення ліпідного обміну характеризувалися підвищенням рівня загального холестерину до $(6,15 \pm 0,16)$ ммоль/л, β -ліпопротеїдів до $(64,06 \pm 3,65)$ од., тригліцеридів $(3,62 \pm 0,37)$ ммоль/л та ЛПНЩ, рівень яких становив $(3,85 \pm 0,13)$ ммоль/л, концентрація ЛПВЩ була знижена у середньому до $(1,41 \pm 0,06)$ ммоль/л (табл. 6.2.1).

У 21 $(29,16 \pm 5,36)$ % хворих з супутнім хронічним панкреатитом спостерігалось підвищення рівня амілази крові у середньому до $(37,14 \pm 2,12)$ г/год·л.

Аналізуючи динаміку біохімічних показників функціонального стану печінки, слід відзначити її суттєві позитивні зміни щодо нормалізації пігментного обміну ($p < 0,001$), зменшення ознак холестазу за результатами зниження концентрації ЛФ та ГГТП ($p < 0,05$).

Динаміка гіпертрансфераземії характеризувалася вірогідними зниженням активності АлАТ ($p < 0,05$) та АсАТ ($p < 0,05$) у 1,58 та 1,55 разів відповідно.

Позитивні зміни ліпідного спектру крові, як специфічного маркера НАЖХП, проявлялися зниженням концентрації загального холестерину у 1,2 рази ($p < 0,01$), β -ліпопротеїдів у 1,25 рази ($p < 0,01$) та тригліцеридів у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Динаміка функціонального стану печінки та підшлункової залози у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5–7,5 г/л, (M±m), n=72

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
Загальний білі-рубін, мкмоль/л	підвищений	23	26,42±2,78	14,17±1,36	<0,001
	нормальний	49	16,15±1,94	14,77±2,16	<0,5
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	25	142,35±6,23	122,66±5,09	<0,05
	нормальний	47	118,67±5,52	113,74±5,44	<0,5
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	27	59,23±5,63	41,48±4,49	<0,05
	нормальний	45	29,95±2,75	26,76±2,64	<0,5
АлАТ, ммоль/ (год·л)	підвищений	21	1,17±0,12	0,74±0,09	<0,05
	нормальний	51	0,28±0,16	0,22±0,10	<0,5
АсАТ, ммоль/ (год·л)	підвищений	19	0,62±0,05	0,40±0,05	<0,05
	нормальний	53	0,22±0,06	0,23±0,07	>0,5
Амілаза крові, г/год·л	підвищений	21	37,14±2,12	28,96±1,73	<0,05
	нормальний	51	24,13±1,56	22,96±1,42	<0,5
Загальний білок, г/л	нормальний	72	73,54±1,10	71,38±0,68	>0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	72	6,15±0,16	5,10±0,21	<0,01
В-ліпопротеїди, од.	підвищений	72	64,06±3,65	51,17±2,32	<0,01
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	72	3,62±0,37	2,42±0,33	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	підвищений	72	3,85±0,13	2,21±0,17	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	знижений	72	1,41±0,06	1,71±0,08	>0,05
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	72	3,44±0,22	2,02±0,18	<0,001
МДА, мкмоль/л	підвищений	53	5,46±0,24	4,59±0,20	<0,01
	нормальний	19	3,66±0,17	3,28±0,15	>0,2

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

З огляду на те, що ЛПНЩ є фракцією ліпідів, яка забезпечує проатерогенний профіль, вважаємо важливим вірогідне ($p < 0,05$) зниження їхнього рівня в результаті курсового питного прийому МВ. Крім того, звертала на себе увагу тенденція до підвищення рівня ЛПВЩ ($p > 0,05$), що є безумовно позитивним результатом даного виду лікування. Одночасно, відповідно, відбувалося вірогідне зниження коефіцієнту атерогенності.

Стан процесів вільнорадикального окислення ліпідів до лікування у хворих даної групи характеризувалося збільшенням рівня малонового діальдегіду у $(73,61 \pm 5,19) \%$ пацієнтів, що свідчить про інтенсифікацію процесів ПОЛ, більше вираженого у хворих на стеатогепатит мінімального ступеня активності, ніж у пацієнтів зі стеатозом.

Під впливом лікування спостерігалось зниження до припустимих значень рівня МДА, що вказує на суттєве пригнічення процесів пероксидації ліпідів ($p < 0,01$).

7.2.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю. Аналіз стану вуглеводного обміну у хворих даної групи до лікування продемонстрував наявність ознак інсулінорезистентності у 55 $((76,39 \pm 5,00) \%)$ осіб (табл. 7.10). При цьому середній показник індексу НОМА-IR становив $(3,78 \pm 0,39)$ од. Базальну гіперінсулінемію виявлено у 16 $((22,22 \pm 4,89) \%)$ пацієнтів, середня концентрація інсуліну у них становила $(23,12 \pm 2,62)$ мкОд/мл, що деякою мірою вплинуло на середній показник по групі – який становив $(19,94 \pm 1,67)$ мкОд/мл.

Оцінка тесту толерантності до вуглеводів у хворих даної групи свідчила про його порушення у 23 $((31,94 \pm 5,49) \%)$ хворих. При цьому базальна гіперглікемія спостерігалася у поодиноких пацієнтів (3 особи) та становила $(6,26 \pm 0,41)$ ммоль/л, в решти осіб рівень глюкози не перевищував референтні показники. Під впливом тестового навантаження глюкозою через 2 години її середнє значення по групі становило $(9,64 \pm 0,75)$ ммоль/л.

Під впливом лікування наступало вірогідне ($p < 0,05$) зниження ознак інсулінорезистентності у відповідності до індекса НОМА-IR. Так, після лікування його значення становили у середньому ($2,69 \pm 0,29$) од. Рівень базальної гіперінсулінемії не зазнав вірогідної динаміки, але характеризувався тенденцією до зниження ($p > 0,05$), після лікування рівень інсуліну становив ($16,59 \pm 1,97$) мкОд/мл.

Таблиця 7.10

Динаміка показників інсулінорезистентності
у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому
МРВ свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/л, ($M \pm m$), $n=55$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,42 \pm 0,24$	$5,13 \pm 0,22$	$< 0,2$
Інсулін, мкод. /л	$19,94 \pm 1,67$	$14,53 \pm 1,42$	$< 0,05$
Індекс НОМА-IR	$3,78 \pm 0,36$	$2,69 \pm 0,29$	$< 0,05$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Під впливом лікування із застосуванням даної МВ відмічалася тенденція ($p > 0,05$) до зниження базальної глікемії (табл. 7.11), особливо у 3 осіб з її вихідним підвищенням, коли у всіх пацієнтів досягнуто компенсації рівня глюкози крові. Тест з навантаженням і наступним вимірюванням концентрації глюкози засвідчив вірогідну ($p < 0,02$) позитивну динаміку рівня глікемії, а постпрандіальний рівень глюкози наближався до нормальних показників ($(7,15 \pm 0,48)$ ммоль/л).

Динаміка показників тесту толерантності до глюкози
у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ
свр. № 3-К у розведенні 6,5–7,5 г/л, ($M \pm m$), $n=23$

Показник	До лікування	Після лікування	P
Рівень глюкози крові натще, ммоль/л	5,86±0,27	5,22±0,23	>0,05
Рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	9,64±0,75	7,15±0,48	<0,02

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

7.2.4 Динаміка рівня цитокінів

Зміни рівня цитокінів у пацієнтів даної групи характеризувалися зниженням концентрації адипонектину сироватки крові у (72,22±5,28) % хворих (табл. 7.12), а його середній рівень дорівнював (10,06±1,23) нг/мл. Середня концентрація лептину була підвищеною у (66,67±5,56) % спостережень та складала у середньому (20,77±4,01) нг/мл.

Таблиця 7.12

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП
під впливом внутрішнього курсового прийому МРВ свр. № 3-К
у розведенні 6,5–7,5 г/л, ($M \pm m$), $n=72$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	10,06±1,23	21,47±2,35	<0,05
Лептин, нг/мл	20,77±4,01	15,72±3,76	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Аналізуючи дані показники після питного лікування, звертає на себе увагу вірогідне підвищення рівня сироваткового адипонектину у 2 рази ($p < 0,05$) у середньому до $(21,47 \pm 2,35)$ нг/мл на тлі тенденції ($p > 0,05$) до зниження концентрації лептину у 1,3 раза до $(15,72 \pm 3,76)$ нг/мл.

7.2.5 Динаміка сонографічних показників. Вивчення сонографічних параметрів гепатобіліарної системи свідчило про наявність ультразвукових ознак стеатозу печінки у 100 % пацієнтів. Стеатоз I ступеня діагностований у $(40,28 \pm 5,78)$ % хворих, II ступеня – у $(31,94 \pm 5,49)$ % осіб. III ступеня – у $(27,78 \pm 5,28)$ % обстежених. Гепатомегалія визначалась у 56 $((77,78 \pm 4,89)$ %) осіб.

З боку біліарної системи до лікування спостерігалось збільшенням об'єму жовчного міхура у $(33,33 \pm 5,65)$ % хворих у середньому до $(73,47 \pm 3,62)$ см³, потовщення його стінок у 31 хворого $((43,05 \pm 5,84)$ %), наявність негомogeneous вмісту та/чи біліарного сладжу у ньому у $(58,33 \pm 5,81)$ % випадків.

Комплексне лікування з призначенням МВ свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/л не у всіх пацієнтів призводило до значного покращення сонографічних характеристик тканини печінки, зокрема у третині (21 $((29,16 \pm 5,36)$ %) випадків спостерігалось покращення візуалізації органу, зниження акустичної щільності паренхіми печінки та зменшення дистального затухання ехосигналу при проходженні у глибокі шари печінки. Такі зміни спостерігалися переважно в осіб з I ступенем стеатозу ($p < 0,003$).

Відновлення до норми розмірів органу встановлено у $(65,28 \pm 5,61)$ % випадків, а у решти осіб відбувалося її зменшення ($p < 0,001$).

Зміни сонографічних ознак патології жовчного міхура та жовчовивідних шляхів після лікування проявлялись нормалізацією його розмірів $((61,54 \pm 3,44)$ см³ проти $(73,47 \pm 3,62)$ см³ відповідно ($p < 0,05$), тобто на 11,93 см³), появою гомogeneous вмісту чи суттєвим зменшення осаду в ньому що мало місце у 19 $(26,39 \pm 5,19)$ % осіб ($p < 0,003$).

За результатами **оцінки якості життя** до лікування вона була зодовільною тільки у третини осіб ((29,16±5,36) %), та рівнялась загальній сумі балів (18,22±1,15). Більшість хворих мали низьку якість життя, що виражалось в бальній оцінці – (59,68±3,14) балів. Проведене лікування із застосуванням МВ сприяло підвищенню якості життя у 35 осіб, тобто високу якість життя наприкінці лікування відмічало (77,78±4,89) % хворих ($p < 0,001$).

Висновок. Таким чином, внутрішній курсовий прийом сульфатної МРВ середньої мінералізації свр. № 3-К у розведенні 6,5 – 7,5 г/л сприяє швидкому поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання, супутньої патології біліарної системи та кишечника, за умов наявності закріпів, нормалізації функціонального стану печінки за рахунок вірогідного відновлення пігментного обміну, зниженню ознак холестазу, гіпертрансфераземії, відновлення ліпідного обміну, а саме – зниження концентрації загального холестерину, ЛПНЩ, β -ліпопротеїдів та тригліцеридів, підвищення на 21,27 % рівня ЛПВЩ. Такі позитивні зміни відбуваються на тлі зменшення ознак інсулінорезистентності та підвищення толерантності до вуглеводів, зменшення накопичення в організмі окремих продуктів вільнорадикального окислення ліпідів та вірогідного підвищення адипонектину на тлі тенденції до зниження рівня лептину. Отримані дані підтверджуються результатами сонографічних показників, що вказують на стеатозу печінки. Вірогідне відновлення розмірів жовчного міхура, поява в ньому гомогенного вмісту свідчить про поліпшення процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

Встановлено, що таке лікування значно меншою мірою впливає на ознаки патологічного процесу у езофагогастроуденальній системі, коли у більшості спостережень відмічено лише деяке зменшення виразності відповідних скарг та об'єктивних ознак патологічного процесу.

Крім того, даний вид лікування, незважаючи на вірогідне зменшення інсулінорезистентності, має слабо виражену дію щодо зменшення гіперінсулінемії – хоча рівень інсуліну у пацієнтів із базальною

гіперінсулінемією знизився, але це не дозволило отримати вірогідної динаміки вивчаємого показника.

Між тим, пацієнти при анкетуванні щодо оцінки якості життя, свідчили про його підвищення.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Використання мінеральних розведених вод свердловини № 3-К у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні. *Нове Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин*: монографія / К. Д. Бабов, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, І. М. Токар, О. В. Мельник, С. Г. Диба, М. К. Хобзей; за ред. К. Д. Бабова, О. М. Нікіпелової, І. М. Токаря. Дрогобич: Коло, 2012. С. 78–109. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії).*

2. Ефективність внутрішнього застосування мінеральної розведеної води свр. № 3-к Нинівського родовища у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, О. М. Расевич, М. В. Борінг. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2015. № 1. С. 41–44. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

3. Заболотна І. Б. Застосування сульфатних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 32–35.

4. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

5. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу

печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. N 5. P. 54–60. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

7. Заболотная И. Б. Роль минеральных вод в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Modern Science*. 2018. № 2. С. 98–105.

8. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194> (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

9. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: 10-та ювіл. південно-українська наук. – практ. конф. м. Одеса, 9 квіт. 2015 р.: тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2015. С. 65–66. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

10. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Малихіна Т. І. Динаміка ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом немедикаментозної терапії. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017. № 2. С. 114. (Здобутки кафедри

фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини: наук. – практ. конф. м. Харків, 2–3 жовт. 2017 р. : матеріали). (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

11. Заболотна І. Б., Гуша С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого*. г. Одесса, 24–25 мая 2018 г. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

12. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Роль внутрішнього застосування мінеральної води курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації: наук. – практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 140-річчю курорту Моршин*. м. Моршин, 27–28 верес. 2018 р. : зб. тез. Моршин, 2018. С. 24–25. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

13. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральної розведеної води свр. № 3-К с. Горішне Стрийського району Львівської області. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2012. № 2 (70). С. 47. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

РОЗДІЛ 8

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ВНУТРІШНЬОГО КУРСОВОГО ПРИЙОМУ ЛУЖНИХ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

8.1 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води малої мінералізації свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

8.1.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань.
Обстежено 68 хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення. Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік складав (52,33±2,25) років.

Неалкогольний стеатоз був діагностований у 42 61,76 % хворих, неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 26 (38,24 %) осіб. Супутня патологія органів травлення була представлена гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою у 33 осіб (48,53 %) та хронічним неатрофічним гастритом в 29 випадках (42,65 %), хронічним некалькульозним холециститом у 22 хворих (32,35 %), дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді у 14 пацієнтів (20,59 %), хронічним панкреатитом та синдромом подразненого кишечника відповідно у 27 (39,71 %) та 15 (22,06 %) хворих.

Усі пацієнти даної групи окрім дієтотерапії та режиму фізичних навантажень отримували всередину мінеральну воду свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Лужанська»).

При оцінці антропометричних даних встановлено, що надмірну вагу тіла мало 16 (23,53±5,14) % хворих, ожиріння I та II ступеня відповідно – 43

(63,24±5,85) % та 9 (13,24±4,11) % осіб, що увійшли у дослідження. При цьому об'єм талії у чоловіків складав у середньому (109,37±3,05) см, у жінок – (92,66±3,16) см. Середня маса тіла по групі становила (94,24±3,62) кг, при обрахуванні ІМТ результат складав – (33,06±1,84) кг/м².

До лікування пацієнтів даної групи найчастіше непокоїв біль чи важкість у правому підребер'ї ((63,24±5,85) % пацієнтів), однаково часто зустрічалися болі чи важкість у лівому підребер'ї ((42,65±5,99) % осіб) та епігастрії 28 ((41,18±5,99) %). Прояви синдрому диспепсії характеризувалися наявністю печії у (45,59±6,04) % випадків, нудоти у (35,29±5,79) % хворих, гіркоти у роті у ¼ опитаних осіб. Загальна слабкість, втомлювальність, порушення сну при опитуванні пацієнтів виявлено у (19,12±4,77) % осіб.

Такі суб'єктивні прояви патологічного процесу супроводжувалися об'єктивними ознаками захворювання – болючість у лівому та правому підребер'ї при пальпації відмічали відповідно (45,59±6,04) % та (42,65±5,99) % хворих. Чутливість у т. Кера та епігастрійній ділянці зареєстровано у 1/3 осіб даної групи. При цьому гепатомегалія спостерігалася у (79,41±4,90) % хворих, що супроводжувалося позитивним симптомом Ортнера у (82,35±4,62) % пацієнтів.

Кишкова диспепсія проявлялась порушенням випорожнень, при цьому закрепи відмічало (25,00±5,25) % пацієнтів, на проноси скаржилося (13,24±4,11) % осіб. Понад третини осіб при цьому скаржились на здуття животу (табл. 8.1). При об'єктивному огляді болючість при пальпації різних відділів кишечника відмічало 13 пацієнтів.

Під впливом даного курсового питного лікування спостерігався позитивний ефект щодо ліквідації таких суб'єктивних ознак астеничного, больового та диспепсичного синдромів як, загальна слабкість, поганий сон, біль чи важкість у правому та лівому підребер'ї та епігастрії ($p < 0,001$), печія, нудота, відрижка ($p < 0,001$), здуття животу ($p < 0,003$) тощо. Наприкінці лікування тільки поодинокі пацієнти скаржились на наявність вищевказаних скарг, але вони були виражені значно меншою мірою.

Така позитивна динаміка суб'єктивних ознак захворювання супроводжувалася виразною динамікою об'єктивних показників, особливо це стосувалося болючості у епігастральній ділянці та ділянці лівого підребер'я.

Таблиця 8.1

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=68$, осіб, (%), кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			Р
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, втомлюваність	13 (19,12±4,77)	13 (19,12±4,77)	—	—	<0,001
Біль/важкість у правому підребір'ї	43 (63,24±5,85)	35 (51,47±6,06)	8 (11,76±3,90)	—	<0,001
Біль/важкість у лівому підребір'ї	29 (42,65±5,99)	27 (39,71±5,93)	2 (2,94±2,05)	—	<0,001
Біль/важкість у епігастрії	28 (41,18±5,99)	25 (36,76±5,85)	3 (4,41±2,49)	—	<0,001
Печія	31 (45,59±6,04)	31 (45,59±6,04)	—	—	<0,001
Нудота	24 (35,29±5,79)	24 (35,29±5,79)	—	—	<0,001
Відрижка	22 (32,35±5,67)	22 (32,35±5,67)	—	—	<0,001
Гіркота у роті	17 (25,00±5,25)	13 (19,12±4,77)	4 (5,88±2,85)	—	<0,003
Здуття живота	24 (35,29±5,79)	17 (25,00±5,25)	7 (10,29±3,68)	—	<0,003
Закрепи	17 (25,00±5,25)	4 (5,88±2,85)	9 (13,24±4,11)	4 (5,88±2,85)	>0,05
Проноси	9 (13,24±4,11)	4 (5,88±2,85)	5 (7,35±3,16)	—	>0,05

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Менш значною, хоча й вірогідною (табл. 8.2) була динаміка болючості при пальпації у правому підребер'ї та т. Кера ($p < 0,003$), відсутність позитивного симптома Ортнера та гепатомегалії ($p > 0,05$).

Таблиця 8.2

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=68$, кількість хворих, %

Ознаки	До лікування	Після лікування			P
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребер'ї	29 (42,65±5,99)	18 (26,47±5,35)	11 (16,18±4,47)	—	<0,003
Болючість у т. Кера	23 (33,82±5,74)	16 (23,53±5,14)	7 (10,29±3,68)	—	<0,003
Болючість в епігастрії та пілородуоденальній ділянці	29 (42,64±5,99)	17 (25,00±5,25)	12 (17,65±4,62)	—	<0,003
Болючість у лівому підребер'ї	31 (45,59±6,04)	28 (41,18±5,99)	3 (4,41±2,49)	—	<0,001
Позитивний симптом Ортнера	56 (82,35±4,62)	27 (39,71±5,93)	29 (42,65±5,99)	—	<0,001
Гепатомегалія	54 (79,41±4,90)	23 (33,82±5,74)	31 (45,59±6,04)	—	>0,05
Болючість при пальпації петель кишечника	13 (19,12±4,77)	6 (8,82±3,44)	7 (10,29±3,68)	—	>0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Значно менш вираженим виявився вплив на патологічні випорожнення у хворих на СПК як із закрепами, так і зі схильністю до проносів, де тільки у 8 з 26 хворих відбувалася нормалізація випорожнень, в решти осіб реєструвалося зменшення інтенсивності проносів, а закрепи залишилися у (19,12±4,77) % осіб ($p>0,05$), що супроводжувалося незначним зменшенням метеоризму ($p>0,05$).

При аналізі антропометричних даних після лікування встановлено зниження середньої маси тіла, у середньому на (3,47±0,52) кг, адже після лікування вона складала (90,76±2,18) кг проти (94,24±3,62) кг на початку лікування. При цьому об'єм талії у чоловіків складав у середньому (107,04±2,12) см, у жінок – (89,75±2,24) см. Показник ІМТ результат складав – (31,92±1,53) кг/м².

8.1.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові. Як видно з даних таблиці (табл. 8.3), порушення пігментного обміну у вигляді підвищення концентрації загального білірубіну за рахунок непрямой фракції до лікування спостерігалось у (36,76±5,85) % осіб, явища холестазу у вигляді підвищення концентрації ЛФ та ГГТП реєструвалися у (36,76±5,85) % та (32,35±5,67) % хворих відповідно.

Маркером цитолітичного синдрому слугували підвищені рівні АлАТ у середньому до (1,27±0,12) ммоль/ (год·л) у (23,53±5,14) % випадків та АсАТ у середньому до (0,72±0,07) ммоль/ (год·л) у (20,59±4,90) % пацієнтів.

Порушення ліпідного спектру крові (табл. 8.3) характеризувалися підвищенням концентрації загального холестерину у середньому до (6,66±0,35) ммоль/л, β-ЛП ((68,25±2,88) од.), тригліцеридів (2,17±0,14) ммоль/л та ЛПНЩ ((4,25±0,24) ммоль/л). Концентрація ЛПВЩ була зниженою та становила у середньому по групі (1,19±0,07) ммоль/л.

Динаміка функціонального стану печінки та підшлункової залози у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, (M±m), n=68

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
Загальний білірубін, мкмоль/ (год·л)	підвищений	25	25,87±2,84	18,77±1,56	<0,05
	нормальний	43	18,19±1,47	16,74±0,92	<0,5
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	25	143,35±5,23	129,66±4,28	>0,05
	нормальний	43	114,12±4,18	112,54±4,12	<0,5
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	22	58,23±4,63	51,48±2,70	>0,05
	нормальний	46	30,15±3,32	27,45±3,12	<0,5
АлАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	16	1,27±0,12	1,19±0,11	<0,5
	нормальний	52	0,28±0,16	0,22±0,10	<0,5
АсАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	14	0,72±0,07	0,52±0,09	<0,2
	нормальний	54	0,22±0,06	0,23±0,07	>0,5
Амілаза крові, г/год·л	підвищений	23	38,22 ± 2,88	27,14 ± 2,27	<0,01
	нормальний	45	25,27 ± 1,75	21,76 ± 1,34	>0,2
Загальний білок, г/л	нормальний	68	72,58±4,40	74,9±4,27	<0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	68	6,66±0,35	5,64±0,28	<0,05
В-ліпопротеїди, од.	підвищений	68	68,25±2,88	63,62±2,26	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	68	2,15±0,14	2,04±0,11	>0,2
ЛПНЩ, ммоль/л	підвищений	68	4,25±0,24	3,66±0,16	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	знижений	68	1,19±0,07	1,23±0,09	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	68	4,38±0,40	3,67±0,32	<0,2
МДА, мкмоль/л	підвищений	39	5,41±0,18	4,32±0,16	<0,05
	нормальний	29	3,78±0,20	3,65±0,19	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування

Рівень амілази крові був підвищеним в третині випадків у осіб з хронічним панкреатитом та становив $(38,22 \pm 2,88)$ г/год·л.

З боку біохімічних показників функціонального стану печінки відбувалося вірогідне зменшення концентрації загального білірубіну ($p < 0,05$), тенденція до зниження рівня ГГТП та ЛФ.

Покращення ліпідного спектру крові, як біохімічного показника НАЖХП, відбувалися у вигляді зниження концентрації загального холестерину та ЛПНЩ ($p < 0,05$), тенденції до зниження рівня β -ліпопротеїдів та тригліцеридів ($p < 0,05$). Зазначені зміни не відобразилися на зниженні коефіцієнта атерогенності ($p < 0,5$).

Позитивної динаміки гіпертрансфераземії протягом лікування не прослідковувалося.

Вивчення стану перекисного окислення ліпідів до лікування у хворих даної групи виявило збільшення рівня малонового діальдегіду у $(57,35 \pm 5,99)$ % пацієнтів, що більшою мірою було виражене в осіб зі стеатогепатитом. Отримані дані свідчать про наявність оксидативного стресу у досліджених пацієнтів.

Курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області призводив до вірогідного зниження вмісту перекисних сполук, а саме МДА, що свідчить про пригнічення процесів ПОЛ.

8.1.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю. Вивчення стану вуглеводного обміну у хворих даної групи продемонструвало ознаки інсулінорезистентності у $(75,00 \pm 5,25)$ % осіб. При цьому рівень глюкози сироватки крові у середньому по групі складав $(5,76 \pm 0,37)$ ммоль/л, що відповідало рівню допустимих меж (табл. 8.4). Між тим, у 7 осіб визначалися явища базальної гіперглікемії, у середньому, до $(6,39 \pm 0,16)$ ммоль/л. Середній рівень імунореактивного інсуліну становив $(19,93 \pm 1,44)$ мкОд. /л, що незначною мірою перевищувало показники норми

та пояснюється наявністю базальної гіперінсулінемії, яка була виявлена у (30,88±5,60) % пацієнтів, при цьому її середній рівень становив (24,65±2,78) мкод. /л.

Проведення оцінки толерантності до вуглеводів у хворих даної групи виявило її порушення у (36,76±5,85) % випадків. При цьому базальна гіперглікемія спостерігалася у 7 пацієнтів, а підвищена концентрація глюкози через 2 години після навантаження спостерігалася у 100 % випадків.

Під впливом лікування відбувалося вірогідне зменшення ознак інсулінорезистентності згідно індекса НОМА ($p < 0,05$). Так, у 5 з 7 пацієнтів із базальною гіперглікемією досягнуто нормалізацію рівня сироваткової глюкози, її середній рівень становив (5,94±0,14) ммоль/л ($p > 0,05$). Відсутність вірогідною динаміки при цьому пояснюється невеликою кількістю спостережень.

Слід відзначити вірогідне ($p < 0,05$) зниження базальної гіперінсулінемії під впливом курсового питного прийому даної мінеральної води у 1,4 рази. Так, її показник після лікування становив (17,18±2,04) мкод. /л

Таблиця 8.4

Динаміка показників інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=51$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	5,76±0,37	5,37±0,24	>0,05
Інсулін, мкод. /л	19,93±1,44	14,43±1,23	<0,05
Індекс НОМА-IR	4,98±0,58	3,26±0,39	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Проведення тесту толерантності до глюкози наприкінці лікування у хворих із вихідної порушеною толерантністю до вуглеводів продемонструвало тенденцію до зменшення рівня базальної гіперглікемії у 5 з 7 хворих ($p > 0,05$). Це не вплинуло на середній показник по групі, який протягом лікування не перевищував меж референтних значень (табл 8.5).

Між тим, проведення навантаження з наступним вимірюванням глікемії засвідчило вірогідну позитивну динаміку цього показника ($p < 0,05$), що наведено у таблиці 8.5.

Таблиця 8.5

Динаміка показників тесту толерантності до глюкози у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=25$

Показники	До лікування	Після лікування	P
Рівень глюкози крові натще, ммоль/л	5,82±0,31	5,34±0,27	<0,2
Рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	9,34±0,59	7,69±0,48	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

8.1.4 Динаміка рівня цитокінів. Вивчення рівня цитокінів у даній групі спостереження свідчило про гіпоадипонектинемію у (69,12±5,60) % обстежених осіб, середній рівень адипонектину при цьому був зменшений більш ніж у 2 рази в порівнянні зі здоровими та становив (12,49±1,17) нг/мл. Гіперлептинемія реєструвалася у (73,53±5,35) % пацієнтів, а його середня концентрація складала (32,62±2,98) нг/мл.

Курсовий питний прийом дослідженої мінеральної води, не впливав на рівень адипонектину (табл. 8.6) – середній показник після лікування продовжував залишатися нижче цільових значень ((14,75±1,28) нг/мл), ($p < 0,2$).

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 4-Е с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=68$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	12,49±1,17	14,75±1,28	<0,2
Лептин, нг/мл	32,62±2,98	26,02±1,63	<0,05

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

На відміну від цього, виразною була динаміка гіперлептинемії, яка достовірно знизилась у 1,25 рази – середній рівень лептину по групі після лікування складав (26,02±1,63) нг/мл ($p < 0,05$).

8.1.5 Динаміка сонографічних показників. Вивчення сонографічних показників гепатобіліарної системи до лікування продемонструвало наявність ультразвукових ознак стеатозу печінки у 100 % пацієнтів. При цьому стеатоз I ступеня реєструвалися у (26,47±5,35) % осіб, II та III ступеня відповідно у (45,59±6,04) та (27,94±5,44) % пацієнтів. Гепатомегалія визначалася у 54 (79,41±4,90) осіб.

З боку біліарної системи спостерігалось збільшення об'єму жовчного міхура у (26,47±5,35) % хворих, у середньому до (74,22±2,58) см³, потовщення його стінок у третині випадків ((32,35±5,67) %)), наявність біліарного сладжу у ньому у (39,71±5,93) % спостережень.

Лікування за допомогою дослідженої мінеральної води не призводило до значного покращення сонографічних характеристик тканини печінки. Хоча зменшення гепатомегалії спостерігалось у більшості випадків.

Незважаючи на те, що у ¼ пацієнтів спостерігалось зменшення гомогенності вмісту жовчного міхура чи біліарного сладжу, відновлення розмірів жовчного міхура за умов його вихідного підвищення не відбувалося ($p < 0,2$).

Тестування з метою оцінки якості життя визначило високу якість життя лише у $(32,35 \pm 5,67)$ % хворих, тоді як низькі показники тесту спостерігалося у переважної кількості пацієнтів $((67,65 \pm 5,67)$ %), при цьому загальна сума балів становила $(63,55 \pm 1,76)$. Після лікування на високу якість життя вказувало $(79,41 \pm 4,90)$ % опитаних ($p < 0,001$).

Висновок. Таким чином, внутрішній курсовий прийом борної гідрокарбонатно-натриевої МВ малої мінералізації свр. № 4-Е «Лужанська» сприяє поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання, завдяки усуненню больового та диспепсичного синдромів, поліпшенню функціонального стану печінки за рахунок відновлення пігментного обміну, деякого зменшення ознак холестазу, зниження концентрації загального холестерину та ЛПНЩ, тенденції до зменшення рівня β -ліпопротеїдів на тлі вірогідного зменшення коефіцієнта атерогенності.

Паралельно спостерігалося суттєве покращення перебігу езофагогастродуоденальної патології, про що свідчило зникнення печії, білю чи важкості у епігастрії) та болючості при пальпації в епігастрії та пілородуоденальній ділянці).

Поліпшення показників вуглеводного обміну характеризувався зменшенням ІР, в тому числі при наявності базальної гіперінсулінемії, на тлі нормалізації толерантності до вуглеводів.

Означені зміни відбувалися паралельно зі суттєвим зниженням рівня гіперлептинемії та пригніченням процесів вільнорадикального окислення ліпідів.

Нажаль, даний вид лікування суттєво не впливав на перебіг супутньої патології кишечника, коли у більшості хворих спостерігалося тільки зменшення порушень випорожнень та болючості при пальпації різних відділів кишечника. Також не відзначено позитивної динаміки ознаки цитолізу в хворих з НАСГ, слабкий ефект простежувався й щодо ознак холестазу. Це підтверджувалося даними УЗД, коли суттєвого впливу на стан

гепатобіліарної системи не простежувалося. Також, рівень адипонектину не зазнавав суттєвої динаміки.

8.2 Ефективність застосування внутрішнього курсового прийому борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води середньої мінералізації свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова») у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки

8.2.1 Динаміка клінічних ознак основного та супутніх захворювань

Обстежено 73 хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення. Серед пацієнтів переважали жінки, середній вік складав (53,17±2,86) років.

Неалкогольний стеатоз був наявний у 63,24 % хворих, неалкогольний стеатогепатит мінімального ступеня активності – у 39,73 % осіб. Супутня патологія органів травлення була представлена гастроезофагеальною рефлюксною хворобою у 36 осіб (49,32 %), хронічним неатрофічним гастритом у 31 пацієнта (42,46 %), хронічним некалькульозним холециститом у 25 хворих (34,25 %), дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді у 17 пацієнтів (23,29 %), хронічним панкреатитом та синдромом подразненого кишечника відповідно у 30 (41,09 %) та 21 (28,77 %) хворих.

Усі пацієнти даної групи окрім дієтотерапії та режиму фізичних навантажень додатково отримували внутрішній курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області (МВ «Поляна Квасова»).

До лікування пацієнти даної групи скаржилися на прояви больового та диспепсичного синдромів. Так, болі чи важкість у правому підребер'ї та епігастрії, непокоїли відповідно (64,38±5,60) % та (46,57±5,84) % хворих.

Скарги на печію, відрижку кислим пред'являли (45,21±5,83) % осіб, гіркоту у роті – (42,47±5,79) % пацієнтів, нудота турбувала третину хворих (табл. 8.7).

Означені явища шлункової диспепсії супроводжували прояви диспепсії кишкової, яка характеризувалася здуттям животу та метеоризмом понад третини обстежених пацієнтів. Ознаки кишкової диспепсії супроводжувалися закрепамми ((34,25±5,55) % осіб) та схильністю до проносів у 12 осіб.

Меншою мірою були виражені прояви астеничного синдрому, коли (21,92±4,84) % хворих скаржилися при поступленні на лікування на поганий сон, втомлюваність та загальну слабкість.

При об'єктивному огляді у половині випадків визначалася пальпаторна болючість у правому підребер'ї ((53,42±5,84) %), болючість у ділянці еїгастрію та лівому підребер'ї була наявною відповідно у (47,95±5,85) % та (46,58±5,84) % спостережень (табл. 8.8).

Болючість при пальпації у точці Кера відмічало (43,84±5,81) % осіб. Означені явища супроводжувалися збільшенням печінки у (78,08±4,84) % хворих та позитивним симптомом Ортнера у переважній кількості оглянутих пацієнтів.

Внутрішній курсовий прийом мінеральної води сприяв поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання, а саме усуненню явищ астенії ($p < 0,001$), а також позитивній динаміці суб'єктивних та об'єктивних ознак супутньої патології езофагогастроуденальної системи та підшлункової залози.

Так, після лікування пацієнтів не турбували прояви диспепсичного синдрому ($p < 0,001$), такі як печія, нудота, кисла відрижка та гіркота у роті. Аналогічно реєструвалася відсутність скарг щодо суб'єктивних проявів больового синдрому як з боку гепатобіліарної ($p < 0,001$), так і з боку гастроуденальної системи наприкінці лікування ($p < 0,001$).

Динаміка суб'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=73$, кількість хворих (%)

Скарги	До лікування	Після лікування			Р
		зникнення	зменшення	без змін	
Загальна слабкість, втомлюваність	16 (21,92±4,84)	16 (21,92±4,84)	—	—	<0,00 1
Біль/важкість у правому підребр'ї	47 (64,38±5,60)	43 (58,90±5,76)	4 (5,48±2,66)	—	<0,00 1
Біль/важкість у лівому підребр'ї	27 (36,99±5,65)	27 (36,99±5,65)	—	—	<0,00 1
Біль/важкість у епігастрії	34 (46,57±5,84)	34 (46,57±5,84)	—	—	<0,00 1
Печія	33 (45,21±5,83)	33 (45,21±5,83)	—	—	<0,00 1
Нудота	23 (31,51±5,44)	23 (31,51±5,44)	—	—	<0,00 1
Відрижка	33 (45,21±5,83)	30 (41,09±5,76)	3 (4,11±2,32)	—	<0,00 1
Гіркота у роті	31 (42,47±5,79)	25 (34,25±5,55)	6 (8,22±3,21)	—	<0,00 1
Здуття животу	27 (36,99±5,65)	16 (21,92±4,84)	11 (15,07±4,19)	—	<0,00 3
Закрепи	25 (34,25±5,55)	7 (9,59±3,44)	13 (17,81±4,48)	5 (6,85±2,96)	>0,05
Прони	12 (16,44±4,34)	6 (8,22±3,21)	6 (8,22±3,21)	—	>0,05

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Після лікування болючість при пальпації лівого підребір'я, епігастрію та пілородуоденальній ділянці була відсутньою, то пальпація правого підребір'я та т. Кера залишалася відповідно у $(8,22 \pm 3,21) \%$ та $(5,48 \pm 2,66) \%$ спостережень. Гепатомегалія після лікування визначалася у 25 $(34,25 \pm 5,55) \%$ випадків.

Таблиця 8.8

Динаміка об'єктивних ознак захворювання у хворих на НАЖХП із супутньою патологією органів травлення під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, $(M \pm m)$, $n=73$, кількість хворих (%)

Ознаки	До лікування	Після лікування			Р
		зникнення	зменшення	без змін	
Болючість у правому підребір'ї	39 (53,42±5,84)	33 (45,21±5,83)	6 (8,22±3,21)	—	<0,001
Болючість у т. Кера	32 (43,84±5,81)	28 (38,36±5,69)	4 (5,48±2,66)	—	<0,001
Болючість в епігастрії та пілородуоденальній ділянці	35 (47,95±5,85)	35 (47,95±5,85)	—	—	<0,001
Болючість у лівому підребір'ї	34 (46,58±5,84)	34 (46,58±5,84)	-	—	<0,001
Позитивний симптом Ортнера	61 (83,56±4,34)	42 (57,53±5,79)	19 (26,03±5,14)	—	<0,001
Гепатомегалія	57 (78,08±4,84)	32 (43,84±5,81)	25 (34,25±5,55)	—	<0,001
Болючість при пальпації петель кишечника	27 (36,99±5,65)	9 (12,33±3,85)	16 (21,92±4,84)	—	>0,05

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Слід відмітити, що даний вид лікування мав незначний вплив на прояви супутнього синдрому подразненого кишечника, хоча такі прояви як метеоризм та здуття живота достовірно зменшились, у більшості хворих залишалися патологічні випорожнення (як закрепи, так і проноси) та чутлива пальпація різних відділів кишечника.

Оцінка антропометричних даних до лікування засвідчила підвищення індексу маси тіла у всіх пацієнтів у середньому до $(31,47 \pm 1,46)$ кг/м². При цьому надмірну вагу мало 13 $(17,81 \pm 4,48)$ % хворих, ожиріння I ступеня констатовано у 49 $(61,12 \pm 5,71)$ % осіб, ожиріння II ступеня – у $(15,07 \pm 4,19)$ % пацієнтів. Об'єм талії у чоловіків у середньому становив $(110,08 \pm 2,85)$ см, у жінок – $(93,72 \pm 2,47)$ см. Середня маса тіла по групі складала $(92,72 \pm 2,46)$ кг.

Протягом лікування спостерігалось зниження середнього показника маси тіла до $(90,36 \pm 1,75)$ кг, тобто на $(2,63 \pm 0,38)$ кг. При цьому ІМТ складав – $(30,68 \pm 1,32)$ кг/м², а обвід талії у чоловіків та жінок у середньому становив $(108,54 \pm 2,17)$ см, у жінок – $(90,89 \pm 2,20)$ см.

8.2.2 Динаміка біохімічних показників сироватки крові. З боку біохімічних показників функціонального стану печінки (табл. 8.9) визначалися порушення пігментного обміну у $(36,99 \pm 5,65)$ % пацієнтів, підвищення рівня маркерів холестази до 1,5–1,8 N у $(39,73 \pm 5,73)$ % осіб. Наявність гіпертрансфераземії виявлено у 24 $(32,88 \pm 5,49)$ % пацієнтів.

Явища дисліпідемії спостерігалися у 100 % пацієнтів, що характеризувалося підвищенням рівня загального холестерину, β -ЛП, тригліцеридів, ЛПНЩ та, відповідно, коефіцієнту атерогенності на тлі зниження рівня ЛПВЩ.

Курсовий питний прийом досліджуваної МВ призводив до вірогідного зменшення концентрації загального білірубину ($p < 0,02$), рівня ЛФ ($p < 0,05$) та сприяв тенденції до зниження рівня ГГТП. Нормалізації рівня трансаміназ під впливом даної терапії не відбувалося ($p < 0,2$).

Динаміка функціонального стану печінки у хворих на НАЖХП
під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р

с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=73$

Показники	Вихідний рівень	Кількість хворих	До лікування	Після лікування	P
Загальний білі-рубін, мкмоль/л	підвищений	27	26,03±2,69	17,35±2,02	<0,02
	нормальний	46	16,19±1,40	11,74±0,66	<0,2
Лужна фосфатаза, Од/л	підвищений	29	142,24±6,73	121,62±5,84	<0,05
	нормальний	44	115,78±5,78	112,89±6,02	<0,5
Гаммаглутаміл транспептидаза, Од/л	підвищений	29	66,23±5,63	49,58±4,79	>0,05
	нормальний	44	27,44±3,64	25,86±3,30	<0,5
АлАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	24	1,12±0,08	0,92±0,09	<0,2
	нормальний	49	0,28±0,16	0,22±0,10	<0,5
АсАТ, ммоль/(год·л)	підвищений	22	0,78±0,05	0,66±0,06	<0,5
	нормальний	51	0,22±0,06	0,23±0,07	>0,5
Амілаза крові, г/год·л	підвищений	17	39,12±2,26	24,59±1,62	<0,001
	нормальний	56	56,72±5,40	45,28±6,11	>0,2
Загальний білок, г/л	нормальний	73	71,78±4,40	74,9±4,27	<0,5
Загальний холестерин, ммоль/л	підвищений	73	6,22±0,24	5,28±0,22	<0,02
В-ліпопротеїди, од.	підвищений	73	74,25±2,88	64,62±3,26	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	підвищений	73	2,17±0,14	1,84±0,11	>0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	підвищений	73	4,22±0,29	3,15±0,24	<0,02
ЛПВЩ, ммоль/л	знижений	73	1,22±0,09	1,26±0,11	>0,5
Коефіцієнт атерогенності	підвищений	73	4,26±0,23	3,68±0,21	>0,05
МДА, мкмоль/л	підвищений	69	5,37±0,23	4,69±0,21	<0,05
	нормальний	4	4,04±0,11	3,92±0,11	>0,5

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Позитивні зміни ліпідного спектру крові характеризувалися вірогідним зменшенням концентрації загального холестерину ($p < 0,05$) та ЛПНЩ ($p < 0,02$), тенденцією до зниження β -ЛП, тригліцеридів та, відповідно, коефіцієнта атерогенності.

Також слід констатувати зниження рівня амілази крові в осіб із вихідним її підвищенням, хворих на хронічний панкреатит. Після лікування її середній рівень становив $(24,59 \pm 1,62)$ г/год·л проти $(39,12 \pm 2,26)$ г/год·л на початку питного прийому досліджуваної мінеральної води.

Підвищення вмісту продуктів перекисного окислення ліпідів до лікування констатовано у переважної кількості пацієнтів даної групи $(94,52 \pm 7,09)$ %, що характеризувалося підвищеним рівнем МДА у середньому до $(5,37 \pm 0,23)$ мкмоль/л. Курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 9-Р призводив до вірогідного зниження рівня малонового діальдегіду з $(5,37 \pm 0,23)$ мкмоль/л до $(4,69 \pm 0,21)$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

8.2.3 Динаміка показників інсулінорезистентності та глікемічного профілю. Аналізуючи стан вуглеводного обміну в даній групі спостереження встановлене наступне. Середній рівень глюкози по групі знаходився у межах референтних значень та складав $(5,69 \pm 0,24)$ ммоль/л, хоча у 11 осіб спостерігалася базальна гіперглікемія, середній показник при цьому становив $(6,44 \pm 0,20)$ ммоль/л. Середній рівень інсуліну по групі становив $(19,82 \pm 2,07)$ мкОд/л. Дещо підвищений середній показник інсуліну по групі пояснювався наявністю гіперінсулінемії у $(35,62 \pm 5,60)$ % випадків, при цьому середній рівень складав $(28,22 \pm 2,52)$ мкОд. /л. Загалом синдром інсулінорезистентності виявлено у $(78,08 \pm 4,84)$ % випадків (табл. 8.10).

Курсовий питний прийом даної МВ засвідчив суттєву позитивну динаміку показників вуглеводного обміну.

Так, відбувалося вірогідне зменшення інсулінорезистентності на тлі виразного зменшення рівня базального інсуліну та тенденції до зменшення сироваткової глюкози крові. Причому, найбільш характерно це було для

хворих із вихідними підвищеними показниками глюкози та інсуліну. У пацієнтів із базальною гіперглікемією рівень глюкози наприкінці лікування знизився у приблизно у 1,2 рази та становив ($5,38 \pm 0,18$) ммоль/л. Завдяки чому рівень базальної глюкози сироватки крові по групі зазнав тенденції до зменшення ($p > 0,05$).

Позитивна динаміка базальної гіперінсулінемії виявилась достовірною, коли у переважної кількості вимірювань (22 з 26 пацієнтів) вдалося досягнути припустимих значень інсуліну, а в решті випадків спостерігалось його суттєве зменшення. При цьому середній показник у хворих із вихідною гіперінсулінемією після лікування складав ($17,28 \pm 2,13$) мкод. /л, тобто знизився у 1,6 разів ($p < 0,01$).

Отримані результати призвели до значного зниження індексу НОМА, який після лікування складав ($3,56 \pm 0,44$) од. проти ($5,26 \pm 0,43$) од. на початку лікування ($p < 0,02$).

Таблиця 8.10

Динаміка показників інсулінорезистентності у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=57$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Глюкоза сироватки крові, ммоль/л	$5,69 \pm 0,44$	$5,23 \pm 0,23$	$> 0,05$
Інсулін, мкод. /л	$19,82 \pm 2,02$	$13,49 \pm 1,60$	$< 0,05$
Індекс НОМА-IR	$5,26 \pm 0,43$	$3,56 \pm 0,44$	$< 0,02$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

Вивчення результатів проведення тесту толерантності до глюкози до лікування визначило її порушення у ($42,47 \pm 5,77$) % спостережень (табл. 8.11).

При цьому базальна гіперглікемія реєструвалася у 11 осіб, а середній показник рівня глюкози у всіх пацієнтів з порушеною толерантністю відповідав припустимим значенням та складав $(5,78 \pm 0,26)$ ммоль/л. Середній рівень глюкози після стандартного навантаження становив $(9,52 \pm 0,59)$ ммоль/л.

Суттєво, що курсовий питний прийом мінеральної води свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області призводив до зниження рівня глікемії натще ($p < 0,05$) та підвищення толерантності до вуглеводів ($p < 0,02$), що детально відображено у таблиці.

Таблиця 8.11

Динаміка показників вуглеводного обміну у хворих на НАЖХП під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=31$

Показники	До лікування	Після лікування	P
Рівень глюкози крові натще, ммоль/л	$5,78 \pm 0,28$	$5,02 \pm 0,17$	$< 0,05$
Рівень глюкози крові через 2 години, ммоль/л	$9,52 \pm 0,69$	$7,17 \pm 0,46$	$< 0,02$

Примітка. Величину P розраховували між показниками до та після лікування.

8.2.4 Динаміка рівня цитокінів. Аналіз рівня адипонектину та лептину свідчить про суттєві відхилення від норми майже у всіх випадках. Так гіперлептинемія спостерігалася у $(78,08 \pm 4,84)$ % осіб, при цьому рівень лептину складав $(36,54 \pm 2,47)$ нг/мл. Середній рівень адипонектину був зменшений до $(10,47 \pm 1,19)$ нг/мл у $(72,60 \pm 5,22)$ % пацієнтів.

Під впливом питного лікування спостерігалася виразна динаміка гіперлептинемії (табл. 8.12), коли середній рівень лептину наприкінці курсового питного прийому дослідженої мінеральної води знизився до $(28,88 \pm 2,34)$ нг/мл ($p < 0,05$).

Динаміка профілю цитокінів у хворих на НАЖХП
 під впливом внутрішнього курсового прийому МВ свр. № 9-Р
 с. Солочин Свалявського району Закарпатської області, ($M \pm m$), $n=73$

Показник	До лікування	Після лікування	p
Адипонектин, нг/мл	10,47±1,19	12,57±1,30	<0,2
Лептин, нг/мл	36,54±2,47	28,88±2,34	<0,05

Примітка. Величину Р розраховували між показниками до та після лікування.

Слід відмітити відсутність вірогідного впливу курсу лікування на рівень адипонектину у даній групі. Так, середній показник після лікування продовжував залишатися нижче референтних показників – (12,57±1,30) нг/мл ($p < 0,2$).

8.2.5 Динаміка сонографічних показників. Вивчення сонографічних показників гепатобіліарної системи продемонструвало наявність ультразвукових ознак стеатозу печінки у 100 % пацієнтів. Оцінка ступеня стеатозу продемонструвала однакову частоту визначення I ((36,99±5,65) % хворих) та II ((34,25±5,55) % осіб) ступеня стеатозу печінки. Наявність важкого стеатозу зареєстровано у (28,76±5,29) % випадків.

Гепатомегалія спостерігалася у (78,08±4,84) % обстежених осіб.

З боку біліарної системи спостерігалася збільшенням об'єму жовчного міхура у третини оглянутих пацієнтів ((31,51±5,44) %) у середньому до (76,77±2,45) см³, потовщення його стінок від 3 мм ((34,24±5,55) % осіб), наявність негомogeneous вмісту у ньому майже у половині ((45,21±5,83) %) випадків.

Лікування за допомогою дослідженої мінеральної води не призводило до значного покращення сонографічних характеристик тканини печінки. Хоча у

(34,25±5,55) % випадків спостерігалось зменшення гепатомегалії, а в решті осіб розміри печінки відповідали нормі ($p < 0,001$).

Покращення ультразвукової картини гепатобіліарної системи стосувалося лише ознак патологічного процесу у біліарному тракту, коли під впливом питного лікування спостерігалася тенденція до відновлення патологічних розмірів жовчного міхура ((70,69±2,17) см³ після лікування, ($p > 0,05$)), появи гомогенного вмісту у ньому або зменшення виразності біліарного складжу майже у 1/3 осіб ($p < 0,05$)

Проведення тестування осіб даної групи визначило високу **якість життя** лише у (21,92±4,84) % осіб, при цьому середній показник балів становив (17,32±1,43). Інші пацієнти ((78,08±4,84) %) мали НЯЖ. Проведене лікування призвело до підвищення якості життя пацієнтів даної групи у переважній кількості випадків, коли ВЯЖ наприкінці лікування спостерігалася у (71,24±5,29) % осіб ($p < 0,001$).

Висновок. Таким чином, внутрішній курсовий прийом борної гідрокарбонатної натрієвої МВ середньої мінералізації (свр. № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області) сприяє поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання, виразній позитивній динаміці больового та диспепсичного синдромів, обумовлених супутньої патологією езофагогастродуоденальної системи, меншою мірою – біліарної системи, що підтверджується даними ультразвукового дослідження.

Нормалізація функціонального стану печінки характеризується вірогідним відновленням пігментного обміну та зменшенням ознак холестазу, зниженням концентрації загального холестерину та рівня ЛПНЩ, тенденцією до відновлення рівня тригліцеридів, β -ліпопротеїдів та коефіцієнта атерогенності. Суттєвого впливу даної МВ на рівень ЛПВЩ нами не відмічено. Також не відбувалося значних змін рівня АлАТ та АсАТ, в хворих на НАСГ.

Застосування досліджуваної МВ дозволяє значно поліпшити показники вуглеводного обміну, а саме вірогідно знизити рівень інсулінорезистентності,

як за рахунок зниження гіперінсулінемії, так й шляхом зниження рівня глюкози сироватки крові, відновити толерантність до вуглеводів у хворих на НАЖХП.

Паралельно відбувається вірогідне зменшення в організмі окремих продуктів пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів, особливо в хворих із НАСГ та суттєва позитивна динаміка рівня лептину сироватки крові, а на вміст адипонектину достовірного впливу курсу лікування не відмічено.

За результатами сонографічних показників тільки у 1/3 пацієнтів після лікування спостерігалось зменшення гепатомегалії та застою жовчі у міхурі.

Означені зміни дозволили суттєво змінити якість життя у опитаних пацієнтів у позитивний бік.

Результати досліджень даного розділу наведено в таких публікаціях:

1. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6. С. 31–36. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

2. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

3. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті)*.

4. Заболотна І. Б. Ефективність мінеральних вод у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. *Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання): 17-та міжнар. наук. – практ. конф. м. Львів, 2018: зб. наук. статей. Львів, 2018. С. 206–209.*

5. Заболотная И. Б. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием гидрокарбонатных минеральных вод. *Здравоохранение. 2017. № 12. С. 50–55.*

6. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. 2017. N 5. P. 54–60.* (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

7. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport. 2018. Vol. 8, N 6. P. 452–457. DOI: [http://dx. doi. org/10.5281/zenodo.1889346](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346).*

8. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 110868 Україна. № u 2016 03688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016, Бюл. № 20. (Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту).

40.9. Заболотна І. Б., Гуща С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого. г. Одесса, 24–25 мая 2018 г. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91.* (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).

10. Медико-біологічна оцінка якості та цінності підземних вод свердловини № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, П. П. Ганинець, О. В. Сакранич, Ю. В. Макара. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2012. № 1 (69). С. 59. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

РОЗДІЛ 9

ПОРІВНЯЛЬНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСОВАНИХ МЕТОДІВ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

9.1 Безпосередні результати

9.1.1 Порівняльна ефективність застосованих засобів корекції неалкогольної жирової хвороби печінки в експерименті. У розділі, присвяченій експериментальним дослідженням було ретельно охарактеризовано метаболічні та структурно-функціональні зміни печінки щурів при моделюванні НАЖХП, був проведений детальний аналіз впливу окремих мінеральних вод та водного розчину бішофіту на морфологічні та функціональні характеристики стану печінки.

Було продемонстровано, що використання цих природних та преформованих фізичних чинників має однонаправлений позитивний вплив на метаболічні та структурно-функціональні характеристики печінки. Це виражається різким послабленням чи зникненням ознак жирової дистрофії, зменшенням ознак запалення та відновленням активності ферментів за всією площиною зріза частки.

При цьому слід вказати на неоднакову силу позитивного впливу лікувальних чинників, що були використані в роботі. Так, застосування бішофіту викликало покращення структурних характеристик тканини печінки у вигляді зникнення елементів запальної реакції при проведенні морфологічних досліджень, хоча залишалися поодинокі ліпідні вакуолі по периферії часточки спостерігалось.

Аналогічними були зміни структурно-функціонального стану клітин печінки у щурів, яким у якості лікувального агента були застосовані мінеральні води сульфатного складу, коли при використанні середньомінералізованої МВ наприкінці періоду дослідження майже не

спостерігалось ознак жирової інфільтрації гепатоцитів та ознак запальної реакції в них.

Найбільш позитивний вплив спостерігали з боку МВ, в складі яких превалював гідрокарбонат-іон. Це проявлялось не тільки зникненням проявів ліпідної дистрофії гепатоцитів, але й елементів запальної реакції та ознак інактивації функції печінки, що було характерно, саме, для МВ середньої мінералізації «Поляна Квасова».

При цьому ефект залежав від мінералізації води, адже використання МВ малої мінералізації викликало позитивний ефект, але залишалися слідові ознаки наявності ліпідної дистрофії – дрібні малокількісні вакуолі у цитоплазмі деяких гепатоцитів, грудчастість цитоплазми, щільність міжбалкових просторів. Крім того, навкруги деяких судин залишалися невеликі скупчення лімфідних елементів, тобо залишалися окремі ознаки залишкової запальної реакції.

Отримані результати супроводжувалися позитивними змінами метаболізму гепатоцитів у піддослідних щурів. Це виражалось у порівнянно однаковому вірогідному відновленні реакцій переамінування, хоча найменшою мірою це було виражено при використанні МВ «Лужанська». Паралельно відбувалося посилення процесів жовчоутворення та жовчовиділення, про що свідчило зниження рівня загального білірубіну за рахунок непрямой фракції, при використанні мінеральних вод, але не розчину бішофіту.

Слід вказати, що при використанні мінеральних вод незалежно від їхньої мінералізації та складу, спостерігається відновлення енергозалежних процесів трансмембранного транспорту. Між тим, використання бішофіту характеризується слабшою здатністю щодо відновлення Mg^{2+}/Ca^{2+} -АТФази.

На відміну від цього, використання водного розчину бішофіту супроводжувалося більш значними позитивними змінами у системі ПОЛ/АОЗ, що виражалось у вірогідному зниженні рівня МДА при достовірному підвищенні каталази. Водночас, курсовий питний прийом

різних за складом та мінералізацією мінеральних вод активно пригнічував патологічні процеси вільнорадикального окислення ліпідів без суттєвих змін активності каталази.

Рівень лужної фосфатази найбільш вагомо знижується при використанні бішофіту та лужних мінеральних вод, що позитивно впливає на синтез фосфоліпідів та дає можливість відновити якість мембран.

Отже, обрані нами природні та преформовані чинники мають односпрямований позитивний вплив на стан метаболізму та структурно-функціональні характеристики печінки при моделюванні НАЖХП.

9.1.2 Порівняльна ефективність застосованих методів відновлювального лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. У розділах, які відображують дані клінічних досліджень, був проведений детальний аналіз безпосередніх результатів застосування окремих лікувальних чинників з урахуванням клінічного перебігу основного захворювання та супутньої патології органів травлення та серцево-судинної системи на основі скарг та об'єктивних симптомів, функціонального стану гепатобіліарної системи, ліпідного та вуглеводного обміну на підставі біохімічних, імуноферментних та сонографічних досліджень, функціонального стану серцево-судинної системи на основі вивчення добового профілю ЕКГ та АТ, ендотеліальної дисфункції, а також цитокінового профілю.

Як показали спостереження, практично у всіх хворих, за винятком пацієнтів групи контролю, після курсу відновлювального лікування поліпшилось загальне самопочуття, зменшилась вираженість больового, диспепсичного та астеничного синдромів. Зокрема, у переважної більшості пацієнтів відмічено позитивну динаміку функціонального стану гепатобіліарної системи на тлі зниження вмісту перекисних продуктів, відновлення метаболічних розладів, зменшення дисбалансу цитокінів, поліпшення діяльності серцево-судинної системи.

Але, проведення аналізу ефективності різних комплексів курортної терапії виявив суттєві відмінності.

В хворих, що отримували І, базисний комплекс лікування наприкінці курортної терапії не спостерігалось вірогідного зникнення ознак диспепсичного ($p > 0,05$) та больового ($p > 0,05$) синдромів, хоча у більшій частині пацієнтів спостерігалось суттєве зменшення їх інтенсивності, особливо це стосувалось суб'єктивних проявів больового синдрому та явищ шлункової та кишкової диспепсії. Також не відзначено вірогідного впливу щодо ознак цитолітичного ($p > 0,5$), мезенхімально-запального ($p > 0,5$), та холестатичного ($p > 0,5$), синдромів, суттєвої динаміки з боку ліпідного спектру крові, зменшення ознак ІР ($p > 0,2$), відновлення толерантності до вуглеводів ($p > 0,2$), впливу на рівень адипонектину та лептину, відновлення ехоструктури печінки та жовчного міхура.

Слід звернути увагу на те, що у пацієнтів даної групи після використання дієтотерапії та програми фізичних навантажень відбувалось зниження ваги у середньому на 1,5 кг.

У пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи, які приймали планову медикаментозну терапію спостерігалось поліпшення самопочуття, зменшення частоти більшості скарг та об'єктивних ознак захворювання. За даними ДМ ЕКГ у хворих на супутню ІХС спостерігалось зменшення середньої добової ЧСС, зменшення часу тахікардії на добу, реалізація антиаритмічного впливу ($p < 0,01$).

У пацієнтів на супутню АГ відбувалось покращення добового профілю артеріального тиску, в тому числі за рахунок нічного зниження АТ ($p < 0,05$), так і денного, що супроводжувалось зменшенням варіабельності артеріального тиску протягом доби.

На відміну від групи контролю, при вивченні впливу обраних МВ та водного розчину бішофіту щодо клінічних ознак диспепсичного синдрому, було виявлено, що лікувальний ефект мають МВ як гідрокарбонатного, так і сульфатного складу та водний розчин бішофіту (рис. 9.1).

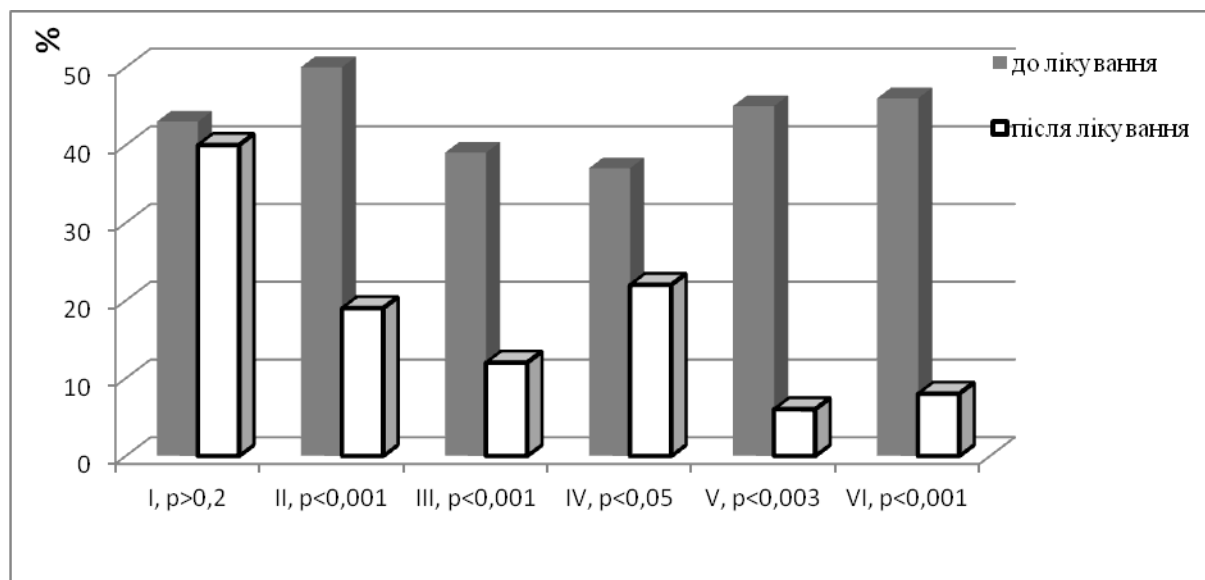


Рис. 9.1 Динаміка диспепсичного синдрому при застосуванні різних методів лікування у хворих на НАЖХП

При цьому спостерігалася ліквідація гіркоти, нудоти, болей та важкості у правому підребір'ї, болючості в цієї ділянці та в точці Кера, усунення позитивного симптома Ортнера та зменшення гепатомегалії практично у всіх оглянутих пацієнтів. Слід визначити, що при використанні гідрокарбонатних мінеральних вод даний ефект проявлявся повільніше.

По-іншому впливають природні та преформовані чинники на перебіг супутньої езофагогастродуоденальної патології та захворювань підшлункової залози. Так, в хворих із супутнім ураженням езофагогастродуоденальної системи – ГЕРХ, хронічний неатрофічний гастрит, хронічний панкреатит – найбільш ефективними виявилися мінеральні води гідрокарбонатного складу, коли протягом лікування поряд із позитивною динамікою суб'єктивних та об'єктивних ознак захворювання, що обумовлені патологією гепатобіліарної системи, відбувалася усунення клінічних ознак патології стравоходу, шлунка та ДПК, підшлункової залози, а саме, печії, відрижки кислим, болючості при пальпації епігастральної та пілородуоденальної ділянок, лівого підребер'я тощо (рис. 9.2).

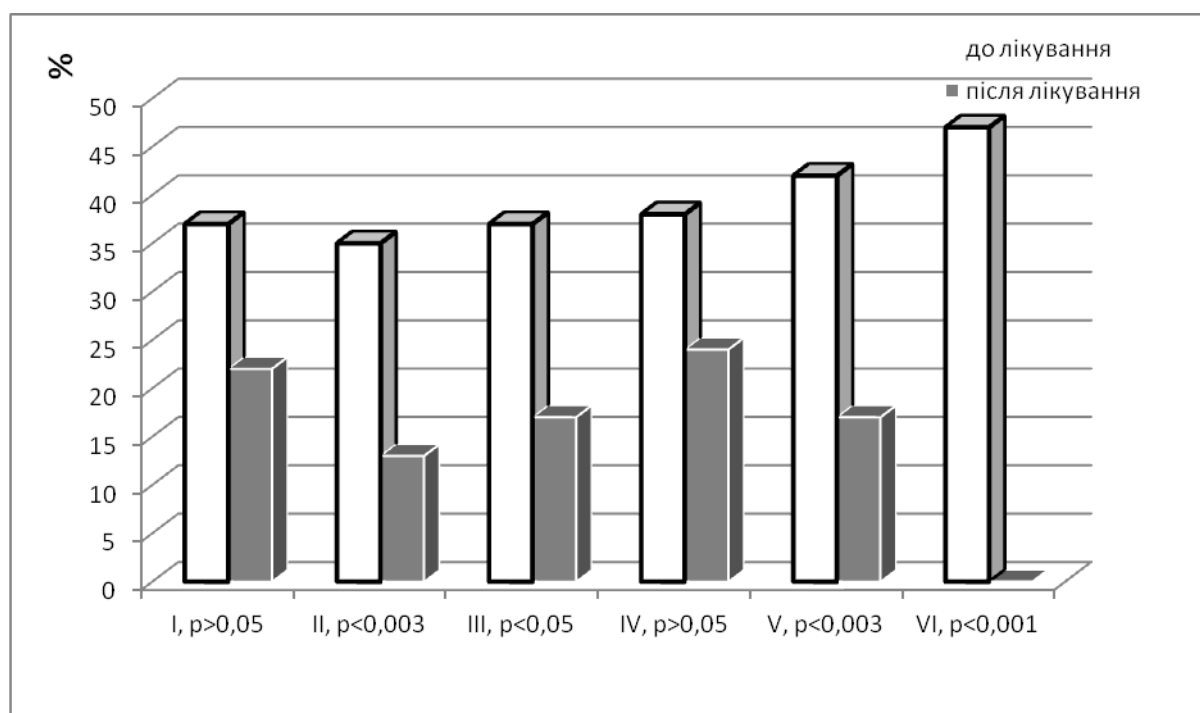


Рис. 9.2 Динаміка больового синдрому, обумовленого супутньою патологією езофагогастродуоденальної системи при застосуванні різних методів лікування у хворих на НАЖХП

Вельми суттєве, що сульфатні МВ значно меншою мірою впливають на ознаки патологічного процесу у езофагогастродуоденальній системі, коли майже у всіх хворих відмічено лише зменшення виразності відповідних скарг та об'єктивних ознак патологічного процесу, особливо це виражено при збільшенні мінералізації води.

Якщо оцінювати вплив мінеральних вод на перебіг супутньої патології кишечника, то слід вказати, що більш ефективними у даному випадку були мінеральні води сульфатного складу, коли при їх застосуванні відбувалося зникнення синдрому обстипації у пацієнтів із закрепамми, на тлі чого значно зменшувалися здуття животу, пальпаторна болючість при огляді різних відділів кишечника (рис. 9.3).

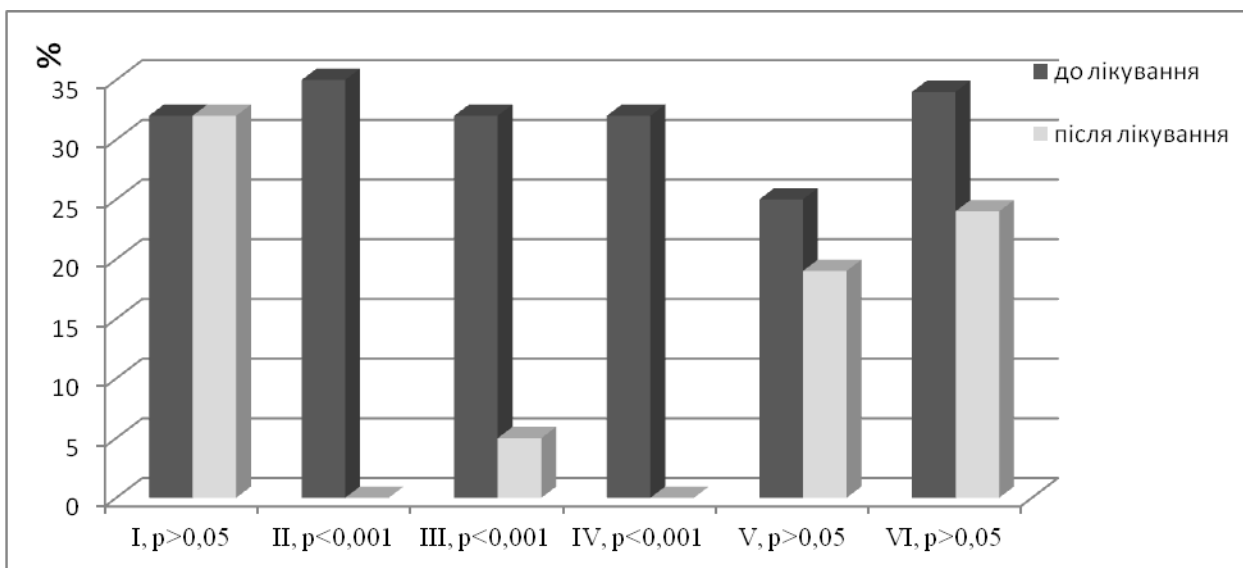


Рис. 9.3 Динаміка клінічних ознак захворювання, обумовлених супутньою патологією кишечника із закрепами, при застосуванні різних методів лікування у хворих на НАЖХП

Більше того, ефект бішофіту був навіть виражений більшою мірою, коли вже на 3 – 5 день його внутрішнього використання в абсолютній кількості спостережень відбувалося відновлення випорожнень паралельно з регресією інших клінічних ознак СПК. Слід вказати, що у пацієнтів зі схильністю до проносів, часткове відновлення випорожнень відбувалося лише за умов використання гідрокарбонатних МВ.

Слід вказати, що все перелічені позитивні клінічні ефекти мінеральних вод зростали із підвищенням мінералізації води.

Безперечно меншим був лікувальний ефект в контрольній групі, де частіше, у порівнянні з іншими групами, відбувалося лише зменшення інтенсивності, частоти виникнення та тривалості висвітлених суб'єктивних та об'єктивних проявів основного та супутніх захворювань органів травлення.

Додаткове призначення водного розчину бішофіту обумовило суттєве поліпшення клінічного перебігу супутньої серцево-судинної патології. Так, у пацієнтів спостерігалось виразне та швидке зменшення скарг на загальну слабкість, втомлюваність, виникнення кардіалгій та задишки на тлі

зникнення аускультативних проявів надшлуночкової аритмії, лабільність артеріального тиску та запаморочення, особливо при фізичному та емоційному напруженні.

У хворих групи контролю також відбувалося вірогідне зменшення цих клінічних ознак під впливом медикаментозної терапії, але повільніше та меншою мірою.

Вимірювання антропометричних показників показало, що найбільш ефективними щодо зниження ваги виявилися мінеральні води малої мінералізації, коли у пацієнтів III та V груп спостерігалось зниження маси тіла у середньому на 3,4–3,5 кг, проти 1,5 кг, які втрачали пацієнти групи контролю.

Сприятливим був вплив різних за складом та мінералізацією мінеральних вод та водного розчину бішофіту на функціональний стан печінки, за даними біохімічного дослідження. Так, у всіх цих групах спостереження спостерігалось відновлення пігментного обміну та зменшення ознак холестазу. Але, найбільш ефективними у даному відношенні виявилась сульфатна МВ середньої мінералізації (IV група спостереження), коли спостерігалось вірогідне зниження активності лужної фосфатази та ГГТП ($p < 0,05$).

Аналогічний вплив дана мінеральна вода мала й на показники гіпертрансфераземії, коли під впливом лікування визначено вірогідне ($p < 0,05$) зниження показників АлАТ та АсАТ, чого не відбувалося в інших групах спостереження ($p > 0,05$).

Такий позитивний ефект щодо функціонального стану печінки підтверджувався виразною позитивною динамікою показників дисліпідемії (рис. 9.4), коли при курсовому питному прийомі мінеральних вод свр. № 3-К в обох розведення спостерігалось вірогідне зниження концентрації загального холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів та ЛПНЩ.

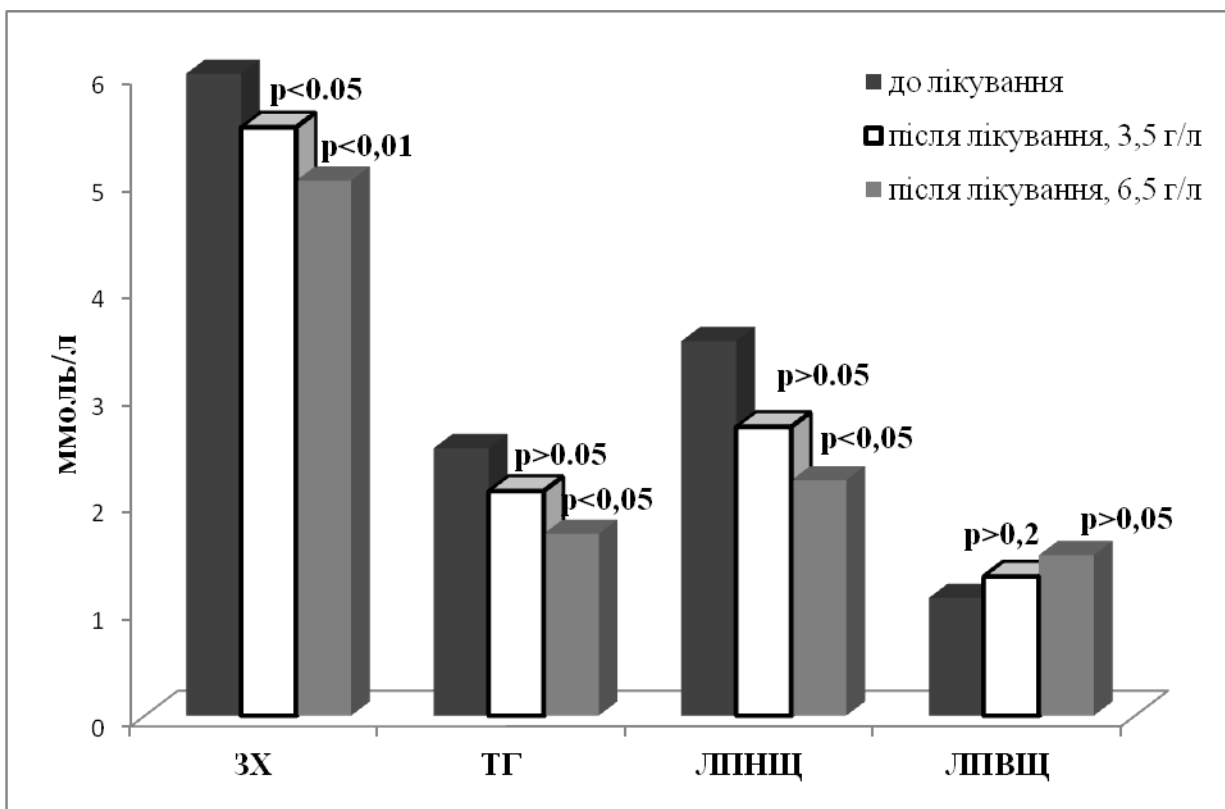


Рис. 9.4 Вплив сульфатних МВ різної мінералізації на динаміку ліпідного обміну у хворих на НАЖХП

Вираженість ефекту при цьому зростала з підвищенням концентрації МВ. Крім того, у хворих, що отримували ці МВ малої та середньої мінералізації спостерігалось підвищення концентрації ЛПВЦ відповідно на 15,59 % та 21,27 %, хоча вірогідної динаміки змін не досягнуто.

Слід визначити, що достовірної динаміки досягнуто й при використанні гідрокарбонатних мінеральних вод, особливо при підвищенні мінералізації (VI група спостереження). Так, цих хворих спостерігалось зниження рівня загального холестерину та ЛПНЦ ($p < 0,02$). Решта показників мала тенденцію до нормалізації (рис. 9.5).

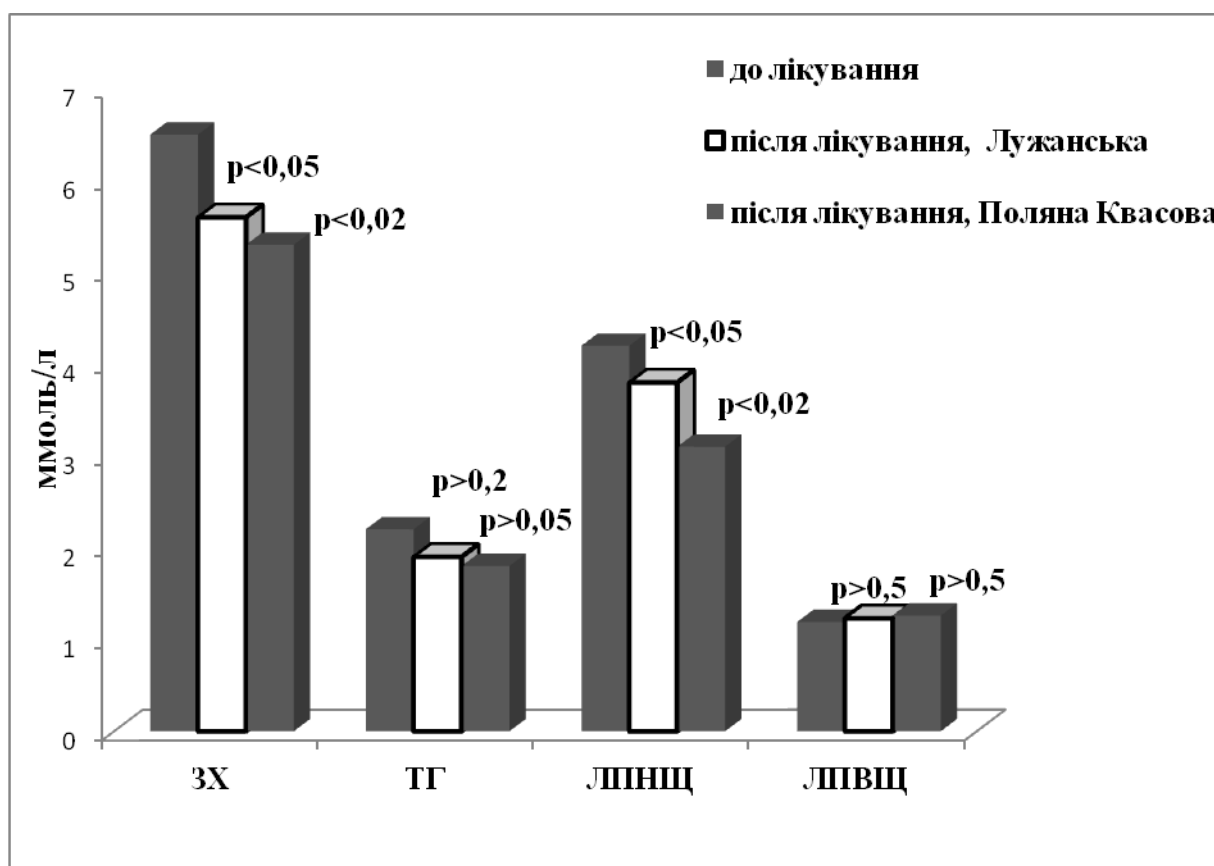


Рис. 9.5 Вплив лужних МВ різної мінералізації на динаміку ліпідного обміну у хворих на НАЖХП

Вживання водного розчину бішофіту характеризувалося зниженням концентрації загального холестерину ($p<0,02$), β -ЛП ($p<0,001$), тригліцеридів ($p<0,05$), але лише тенденцією до зменшення рівня ЛПНЩ та КА.

Використанні бішофіту та гідрокарбонатних мінеральних вод на рівень ЛПВЩ суттєвого впливу не мало.

Означені зміни функціонального стану печінки відбувалися на тлі пригнічення процесів перекисного окислення ліпідів, що більшою мірою було виражене при використанні II та IV комплексів лікування, під впливом яких спостерігалось максимальне ($p<0,01$) зниження рівня малонового діальдегіду у порівнянні з іншими групами. На відміну від цього, в групі контролю не простежувалося суттєвого зменшення вмісту перекисних продуктів.

Найбільш позитивний вплив на стан печінки сульфатних мінеральних вод, особливо МВ середньої мінералізації, підтверджувався сонографічними показниками. Так, у IV групі хворих, особливо у пацієнтів зі стеатозом I ступеня, простежувалося значне поліпшення сонографічних характеристик стеатозу печінки – покращення візуалізації органу, зниження акустичної щільності паренхіми печінки, зменшення дистального затухання ехосигналу при проходженні у глибоку шари печінки та нормалізація розмірів органу ($p < 0,001$). Такі зміни відбувалися на тлі вірогідного відновлення розмірів жовчного міхура ($p < 0,05$) за умов його початкового збільшення, появи в ньому гомогенного вмісту чи суттєвого зменшення осаду ($p < 0,003$), що свідчить про поліпшення процесів жовчоутворення та жовчовиділення.

В інших групах зміни ультразвукових характеристик гепатобіліарної системи проявлялися значно менше. У II групі спостереження під впливом курсового прийому водного розчину бішофіту відбувалося зменшення розмірів жовчного міхура ($p < 0,05$) та зменшення міхурового осаду у ньому ($p < 0,05$) без суттєвого впливу на УЗ-ознаки стеатозу.

Вживання МВ гідрокарбонатного складу за умов збільшення мінералізації характеризувалося тенденцією до зменшення розмірів жовчного міхура ($p > 0,05$), появи гомогенного вмісту у ньому ($p < 0,05$).

Вивчені МВ та водний розчин бішофіту визначалися дещо різними впливами на показники вуглеводного обміну.

Так, найефективнішим щодо впливу на ознаки синдрому інсулінорезистентності (рисунок 9.6), виявився внутрішній курсовий прийом водного розчину бішофіту, коли у пацієнтів спостерігалася виразна динаміка індексу НОМА-IR ($p < 0,001$). Це було обумовлено, насамперед, зниженням базальної гіперінсулінемії у 1,6 рази ($p < 0,001$). Між тим, на рівень глюкози сироватки крові за умов її вихідного підвищення, суттєвого впливу внутрішній прийом бішофіту не мав.

Високою ефективністю також володіли лужні мінеральні води, особливо МВ «Поляна Квасова». Так, під впливом даної мінеральної води вдалося

досягти зниження рівня інсулінорезистентності ($p < 0,02$), як за рахунок зниження базальної гіперінсулінемії ($p < 0,01$), так й шляхом деякого зниження рівня глюкози сироватки крові, особливо за умов базальної гіперглікемії ($p > 0,05$).

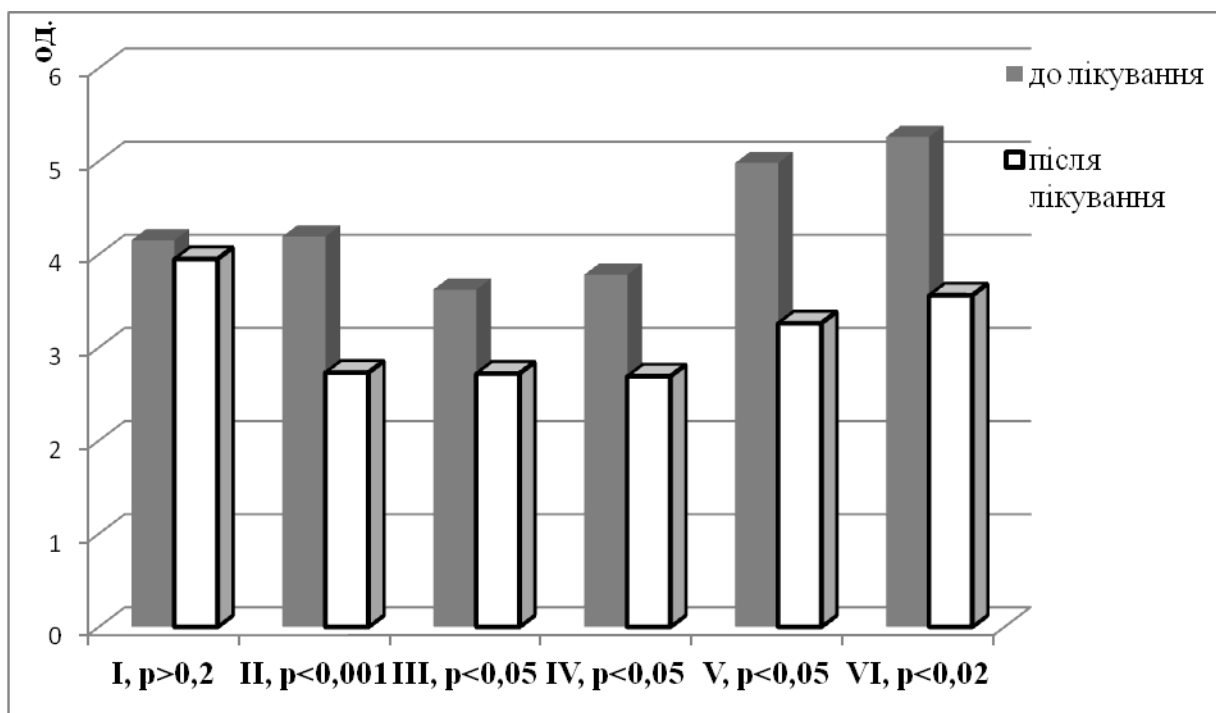


Рис. 9.6 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку інсулінорезистентності згідно індекса НОМА-ІR у хворих на НАЖХП.

Найменш ефективними в цьому відношенні були сульфатні мінеральні води, коли при їх використанні спостерігалася вірогідна динаміка індексу НОМА, але вона була виражена меншою мірою ($p < 0,05$), оскільки даний тип мінеральних вод у різних розведеннях не мав суттєвого впливу на концентрацію інсуліну за умов його базального підвищення (рисунок 9.7).

Однак, звертає на себе увагу, що мінеральні води різних типів спроможні відновлювати толерантність до вуглеводів, що насамперед, залежало від мінералізації води. Цей ефект зростав при підвищенні мінералізації МВ. Дещо помітнішим цей ефект виявився при застосуванні МВ «Поляна Квасова».

На відміну від цього, внутрішній курсовий прийом водного розчину бішофіту призводив лише до тенденції щодо відновлення толерантності до вуглеводів ($p > 0,05$).

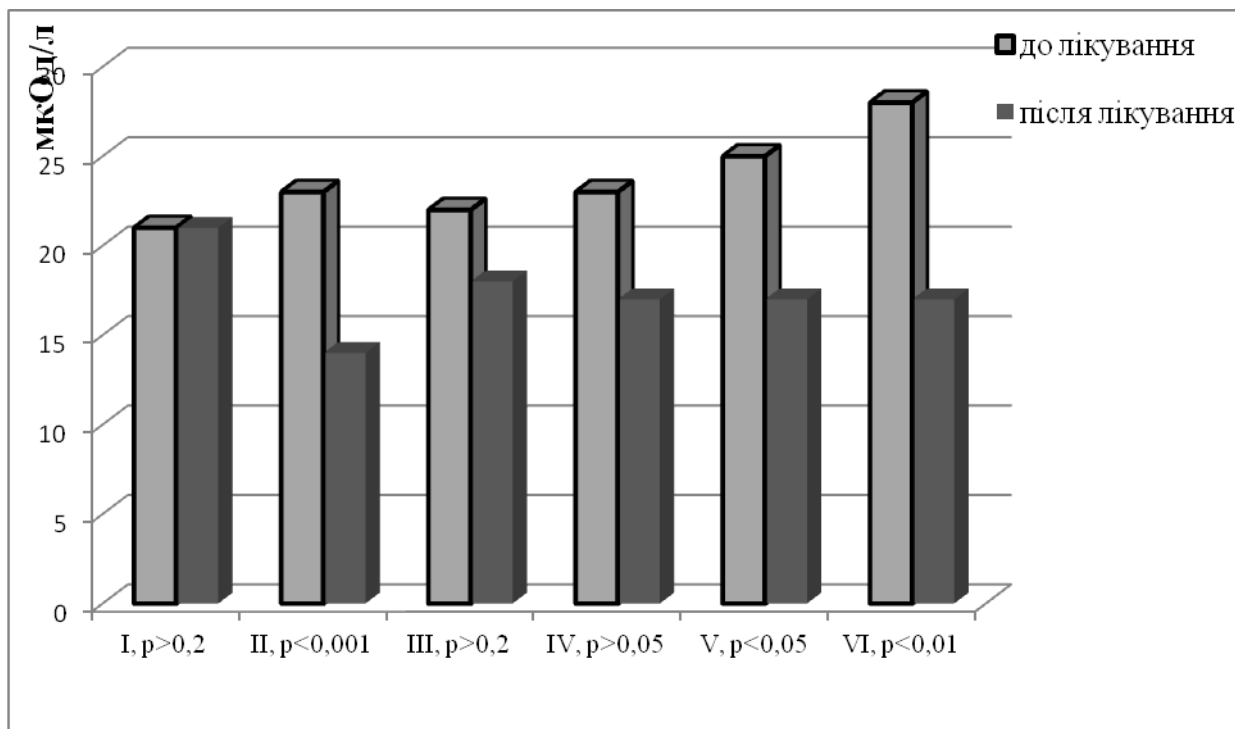


Рис. 9.7 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку гіперінсулінемії у хворих на НАЖХП

Загалом слід відмітити, що вплив обраних лікувальних чинників на метаболічні розлади залежить, по-перше, від ступеня виявлених порушень – чим менш виражені патологічні зміни, тим яскравіше позитивна динаміка змін; по-друге – ефективність дії мінеральних вод прямо залежна від їх мінералізації, коли при її зростанні збільшується лікувальний ефект.

Найменш ефективним в плані впливу на функціональний стан печінки та метаболічні розлади виявився I лікувальний комплекс, коли у пацієнтів не простежувалося вірогідної динаміки вивчаємих показників.

Зовсім по іншому проявляли себе мінеральні води різного складу щодо динаміки профілю адипоцитокінів. Так, сульфатним мінеральним водам була притаманна виражена позитивна дія щодо підвищення рівня адипонектину

($p < 0,05$). На відміну від цього, гідрокарбонатні мінеральні води володіли суттєвим ефектом щодо зниження концентрації лептину ($p < 0,05$), причому означені ефекти не залежали від мінералізації мінеральної води.

На відміну від цього, використання водного розчину бішофіту не справляло подібного ефекту, коли рівень лептину не зазнавав суттєвої динаміки, а концентрація адипонектину мала лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$).

Вивчення даних лабораторних та інструментальних досліджень у хворих на НАЖХП із супутньою ішемічною хворобою серця та/чи артеріальною гіпертензією при додатковому призначенні водного розчину бішофіту виявило наступне (рисунок 9.8).

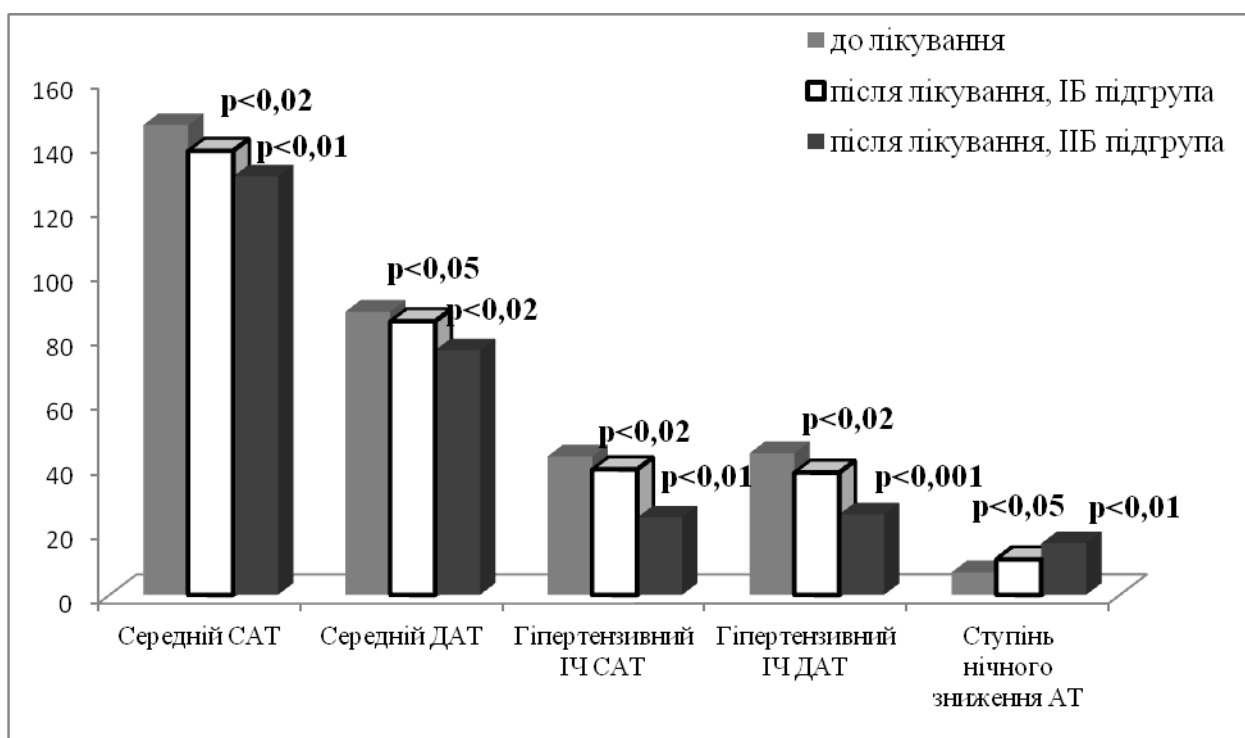


Рис. 9.8 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку добового профілю АТ у хворих на НАЖХП та супутню АГ

Поряд з виразною динамікою клінічних ознак патологічного процесу, що викладено вище, у хворих на супутню АГ ми спостерігали покращення добового профілю артеріального тиску, що відбувалося за рахунок

зменшення значень середнього та максимального систолічного ($p < 0,01$) і діастолічного тиску ($p < 0,02$), покращення нічного зниження артеріального тиску ($p < 0,01$), та супроводжувалося зменшенням варіабельності артеріального тиску протягом доби ($p < 0,01$) та, відповідно, зменшенням медикаментозного навантаження.

У пацієнтів з супутньою ІХС, за даними добового моніторування ЕКГ, відбувалася оптимізація функціонування міокарду за рахунок зменшення середніх значень частоти серцевих скорочень протягом доби ($p < 0,01$), зменшення патологічної ектопічної активності міокарда та тривалості часу тахікардії на добу ($p < 0,001$), реалізації антиаритмічного ефекту у вигляді зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол ($p < 0,001$), що супроводжувалося зменшенням обсягів медикаментозної терапії (рисунок 9.9).

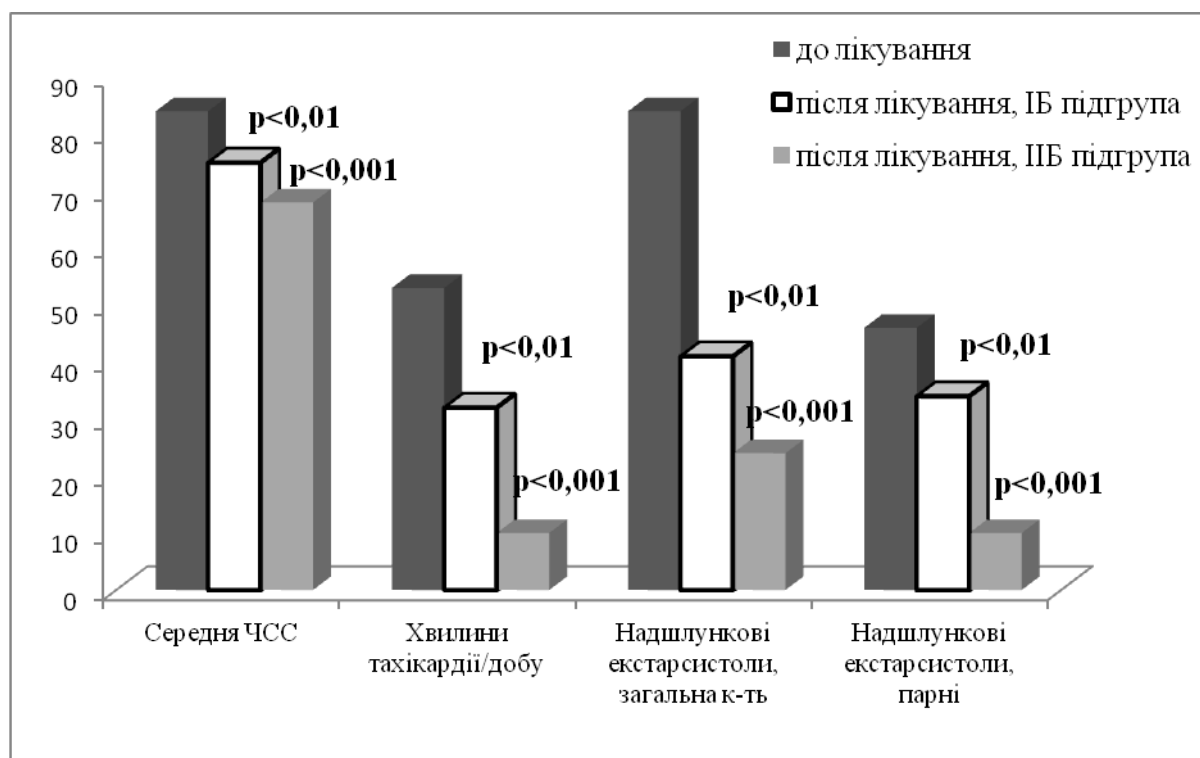


Рис. 9.9 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку добового профілю ЕКГ у хворих на НАЖХП та супутню ІХС

На підсумок наводимо зміни якості життя згідно опитувальника Gastrointestinal Symptom Rating Scale у різних групах у порівняльному аспекті (рис. 9.10).

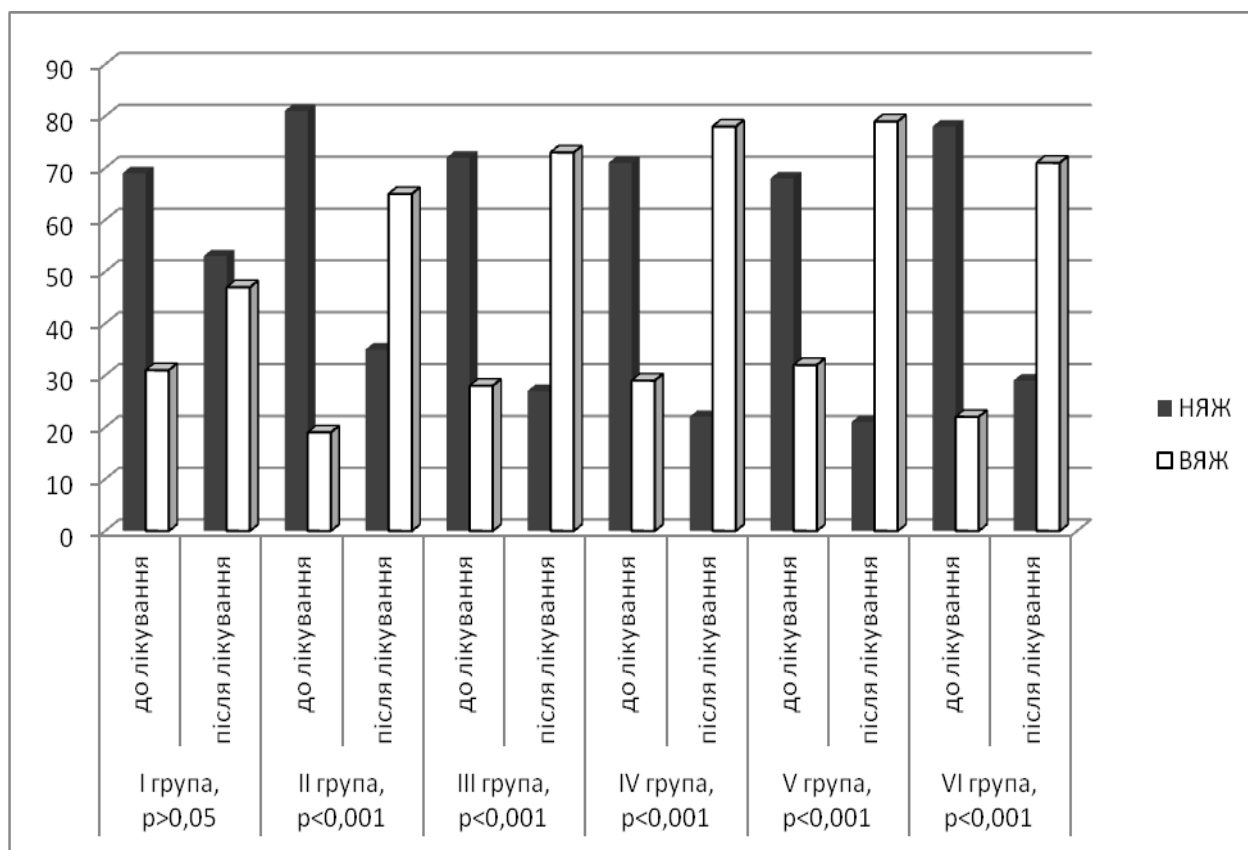


Рис. 9.10 Вплив різних лікувальних комплексів на динаміку якості життя хворих на НАЖХП протягом лікування

Слід звернути увагу, що і прийом мінеральних вод різної мінералізації та різного складу, і прийом водного розчину бішофіту одно направлено позитивно впливали на якість життя, суттєво зменшуючи виразність загальних гастроентерологічних синдромів, що призводило до підвищення якості життя більшості хворих. На відміну від цього, результати оцінки ЯЖ у контрольній групі свідчили про меншу ефективність проведеного лікування.

Узагальнюючи результати наших спостережень можна стверджувати, що на підставі проведення комплексу експериментальних та клінічних досліджень у хворих на НАЖХП та супутні захворювання травної та

серцево-судинної системи, розроблено нові, патогенетично обґрунтовані, диференційовані методи лікування та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки за допомогою мінеральних вод різного складу та мінералізації та водного розчину бішофіту залежно від стадії НАЖХП (стеатоз чи стеатогепатит мінімального ступеня активності), супутньої патології органів травлення (синдром подразненого кишечника із закрепками, кислотозалежні захворювання, біліарна патологія) та серцево-судинної системи (ІХС, артеріальна гіпертензія), характеру метаболічних розладів (дисліпідемія, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, порушення толерантності до глюкози), профілю адипоцитокінів (табл. 9.1–9.3).

Таблиця 9.1

Диференційоване призначення лікувальних чинників
залежно від стадії захворювання

Лікувальний чинник	НАЖХП/стеатоз	НАЖХП/стеатогепатит (мінімальна активність)
МВ сульфатного типу малої мінералізації	++	+
МВ сульфатного типу середньої мінералізації	+++	+++
МВ гідрокарбонатного типу малої мінералізації	++	+
МВ гідрокарбонатного типу середньої мінералізації	++	+
Водний розчин бішофіту	++	+

Примітки:

«+» – фізичний чинник використовується; кількість «+» визначає ступінь ефективності кожного чинника щодо основних ознак, які вивчалися (стадія захворювання, метаболічні розлади, супутня патологія);

«–» – фізичний чинник не використовується.

Диференційоване призначення лікувальних чинників
залежно від метаболічних розладів

Лікувальний чинник	Дисліпідемія	ІР/ гіперінсулінемія	ПТГ
МВ сульфатного типу малої мінералізації	++	+	+
МВ сульфатного типу середньої мінералізації	+++	++	+
МВ гідрокарбонатного типу малої мінералізації	+	++	+
МВ гідрокарбонатного типу середньої мінералізації	++	+++	++
Водний розчин бішофіту	++	+++	–

Таблиця 9.3

Диференційоване призначення лікувальних чинників
залежно від супутньої патології

Лікувальний чинник	Кислото- залежні захворюван- ня (ВХ, ГЕРХ, ХП, ХНГ та ХАГ)	Хроніч- ний панкреа- тит	Біліар-на пато- логія (ХНХ, ДЖМ, ДСО)	СПК із закре- пами	Супутня серцево- судинна патологія (ІХС, АГ)
МВ сульфатного типу малої мінералізації	+	+	++	++	–
МВ сульфатного типу середньої мінералізації	+	++	+++	+++	–
МВ гідрокарбонатного типу малої мінералізації	++	++	++	–	–
МВ гідрокарбонатного типу середньої мінералізації	+++	+++	++	+	–
Водний розчин бішофіту	++	–	+++	+++	+++

9.2 Віддаленні результати

Аналіз відділених результатів різних методів лікування проведено у 127 хворих на НАЖХП через 1 рік. Дослідження включали клінічний огляд з визначенням суб'єктивних та об'єктивних проявів основного та супутніх захворювань, дослідження функціонального стану печінки, в тому числі ліпідного та вуглеводного обміну, сонографічне дослідження органів травлення.

Дослідження, проведені у 16 пацієнтів **контрольної групи** (базисний комплекс лікування), продемонстрував подальше збереження ознак больового ((56,25±12,81) % осіб), диспепсичного ((37,50±12,5) % хворих) та астеничного ((31,25±11,97) % пацієнтів) синдромів.

Порушення функціонального стану печінки у вигляді синдрому цитолізу та холестазу виявлялися у всіх пацієнтів із вихідними порушеннями (ознаки цитолізу – у (18,75±9,76) %, холестазу – (37,50±12,5) % осіб, що підтверджувалося наявністю УЗ-ознак патологічного процесу у гепатобіліарній системі. Явища дисліпідемії констатовано у 100 % випадків, інсулінорезистентність спостерігалася у (68,75±11,97) % спостережень, порушена толерантність до вуглеводів – у третини обстежених ((31,25±11,97) %) хворих. Отримані результати клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень у даній групі хворих майже співпадають з даними безпосередніх результатів лікування.

Між тим, у частини пацієнтів відмічено прогресування патологічного процесу через рік спостереження. Так, у 4 (25,00±11,18 %) осіб із попереднім стеатозом він трансформувався у стеатогепатит мінімального ступеня активності з посиленням порушень ліпідного та вуглеводного обміну (ІР, ПТГ).

Слід звернути увагу на те, що у більшості 9 (56,25±12,81 %) пацієнтів контрольної групи кількість звернень за медичною допомогою з приводу

загострення патологічного процесу у системі травлення протягом цього року коливалась від 2 до 4.

Саме тому, оцінка якості життя продемонструвала відсутність суттєвих змін за цей період ($p > 0,05$) – через рік низька якість життя фіксувалася у 68,75 % хворих.

Аналіз віддалених результатів лікування з використанням курсового внутрішнього прийому водного розчину бішофіту (**II група**) проведено у 22 осіб. За даними суб'єктивного та об'єктивного обстеження у переважній кількості хворих ((63,64±10,49) %) зберігалася стабільна ремісія щодо патологічного процесу у гепатобіліарній та гастродуоденальній системах, меншою мірою у пацієнтів із СПК із закрепами. Так, через 1 рік після отриманого лікування лише у 5 ((22,73±6,71) %) осіб було відмічено ознаки больового синдрому, у 6 ((27,27±8,94) %) обстежених зберігались ознаки диспепсичного синдрому. Між тим, повернення синдрому обстипації на супутньому СПК, більшість пацієнтів (6 з 8) відмічало вже через 3–6 місяців після закінчення лікування.

Аналіз функціонального стану печінки свідчить про персистування гіпертрансфераземії у всіх осіб. Водночас, лише у (22,73±9,15) % фіксувалися незначні прояви холестазу.

Звертало на себе увагу, що у переважній більшості хворих ((68,18±10,16) %) із вихідною інсулінорезистентністю, через 1 рік після лікування показник індекса НОМА залишався у межах референтних значень та становив, у середньому (2,68±0,17) од. ($p < 0,5$), що відбувалося на тлі збереження нормального рівня імунореактивного інсуліну. І лише у (13,64±7,49) % осіб спостерігалось зворотнє повернення відповідних порушень ВО.

Аналогічна тенденція супроводжувала зміни ліпідного обміну, коли у (40,91±10,73) % пацієнтів показники ліпідограми знаходились на рівні безпосередніх результатів. Нажаль, в інших осіб відмічено погіршення «ліпідного дзеркала» крові із поверненням до вихідних показників.

Оцінка якості життя у хворих даної групи у 63,64 % відповідає високим значенням.

Віддалені результати лікування у **III групі** вивчені на прикладі 20 пацієнтів. Слід відмітити, що тільки у (20,00±9,18) % осіб відмічено наявність окремих ознак синдрому диспепсії, больовий синдром слабкого ступеня виразності, обумовлений гепатобіліарною патологією, спостерігався у (15,00±8,19) % осіб. Пацієнти з супутнім СПК із зарепами свідчили про збереження протягом року нормальних випорожнень.

З боку функціонального стану печінки, лише у поодиноких випадках фіксувалися незначні явища холестазу (10,00±6,88 %), хоча показники пігментного обміну відповідали нормі. Між тим, ознаки гіпертрансфераземії зберігалися на попередньому рівні.

Оцінка стану ліпідного обміну засвідчила збереження нормальних показників у (35,00±10,94) % спостережень, в решті випадків спостерігалось деяке підвищення значень ЗХ, β-ЛП, ТГ тощо.

Показники інсулінорезистентності у більшості хворих ((55,00±11,41) %) знаходились в межах припустимих значень. У пацієнтів із вихідною базальною гіперінсулінемією спостерігалось зворотнє підвищення значень індекса НОМА-IR у середньому до (3,06±0,22) од. Порушена толерантність до вуглеводів встановлена тільки у (20,00±9,18) % хворих. Проведення оцінки якості життя засвідчило ВЯЖ у 65,00 % хворих на НАЖХП через рік після лікування.

Серед хворих **IV групи** віддалені результати було вивчено у 23 осіб. Оцінка клінічних ознак патологічного процесу у гепатобіліарній системі та кишечнику засвідчила наявність незначних, поодиноких ознак больового та диспепсичного синдромів лише у (8,69±6,01) % та (13,04±7,18) % випадків відповідно, закріпив не спостерігалось. Між тим, в хворих на супутню езофагогастроуденальну патологію, суттєвих позитивних змін не відмічено – скарги на печію, відрижку кислим, періодичні болі чи важкість у епігастрії зберігалися майже на попередньому рівні.

Аналіз функціонального стану печінки засвідчив збереження нормальних показників пігментного обміну, лужної фосфатази та ГГТП у всіх пацієнтів. У $(17,39 \pm 8,08)$ % осіб рівні АЛАТ та АсАт також відповідали припустимим значенням. В решти випадків $(13,04 \pm 7,18)$ % спостерігалось незначне підвищення рівня АЛАТ у середньому до $(1,03 \pm 0,11)$ ммоль/ (год·л), тобто менш, ніж вихідний рівень до початку лікування.

Показники ліпідного спектру крові свідчили про зберігання позитивного ефекту лікування майже у половини осіб $(47,83 \pm 10,65)$ %, в решти пацієнтів відбувалося зворотні зміни у бік деякого посилення дисліпідемії.

Індекс НОМА у $(52,17 \pm 10,65)$ % хворих відповідав нормі. Водночас, у $(21,74 \pm 8,79)$ % випадків продовжувала реєструватися базальна гіперінсулінемія, чим і пояснюється, на наш погляд, погіршення майже до вихідного, показника індексу НОМА. Порушена толерантність до вуглеводів через рік визначена лише у $(13,04 \pm 7,18)$ % осіб. В цілому, висока якість життя через рік констатована у $78,26$ % пацієнтів.

Оцінка віддалених результатів лікування у **V групі** спостереження (19 хворих), що отримувала МВ «Лужанська», свідчила про збереження позитивних результатів лікування щодо клінічних ознак захворювання, обумовлених як патологією гепатобіліарної, так й гастродуоденальної системи та підшлункової залози. Окремі прояви больового та диспепсичного синдромів реєструвалися лише у $(15,79 \pm 8,59)$ % та $(21,05 \pm 9,61)$ % хворих відповідно.

Вивчення функціонального стану печінки продемонструвало зберігання синдрому цитолізу у всіх хворих, натомість слабо виражені ознаки холестазу спостерігалися тільки у $(21,05 \pm 9,61)$ % хворих.

Зворотнє посилення патологічних зрушень ліпідного спектру через рік фіксувалося у $(63,17 \pm 11,37)$ % осіб, але були виражені меншою мірою, ніж на початку лікування.

Більш стійкими були позитивні зміни вуглеводного обміну. Так, ознаки інсулінорезистентності зустрічалися тільки у третині випадків

((31,58±10,95) %) при зберіганні базальної гіперінсулінемії. В інших хворих підвищення індексу НОМА не відбувалося. Порушення толерантності до глюкози зафіксовано лише у (15,79±8,59) % обстежених осіб, тобто протягом року позитивні зрушення вуглеводного обміну залишалися.

Загалом, високу якість життя у віддалений період відмітило 68,42 % опитаних осіб.

У **VI групі** хворих, які приймали МВ «Поляна Квасова» (21 пацієнт) відмічено збереження позитивного ефекту лікування майже у всіх спостереженнях. Тільки у поодиноких випадках пацієнти свідчили про окремі прояви больового ((9,52±6,56) %) та диспепсичного ((14,28±7,82) %) синдромів слабого ступеня виразності, обумовлених як гепатопанкреатобілярною, так й гастродуоденальною патологією.

З боку функціонального стану печінки відмічено збереження нормального пігментного обміну у всіх хворих, відсутність явищ холестазу у (33,33±11,54) % випадків (в решти осіб спостерігалось незначне підвищення рівня ЛФ та/чи ГГТП до 1,2 N). Водночас, ознаки гіпертрансфераземії залишалися на попередньому рівні.

Посилення ознак дисліпідемії спостерігалось у (61,91±10,86) % пацієнтів із вихідною позитивною динамікою, в інших випадках ((38,09±10,86) %) подібної негативної динаміки не відбувалося.

Звертало на себе увагу утримання позитивних змін вуглеводного обміну у пацієнтів даної групи. Так, толерантність до вуглеводів у переважної більшості випадків (7 з 9 хворих) відповідала референтним показникам. Середні значення індексу НОМА зберігалися на початковому рівні ($p < 0,2$), при цьому базальна гіперінсулінемія відмічена лише у (14,28±7,82) % осіб.

Оцінка якості життя через рік засвідчила ВЯЖ у 66,67 % осіб.

Таким чином, вивчення віддалених результатів лікування хворих на НАЖХП демонструє, що застосування курсового питного прийому водного розчину бішофіту Полтавського родовища та мінеральних вод різного складу та мінералізації є ефективним, оскільки крім досягнення тривалої ремісії у

хворих на НАЖХП (за даними комплексного клінічного спостереження), сприяє запобіганню подальшого прогресування патологічного процесу у печинці та розвитку НАСГ, метаболічних розладів та розвитку ЦД II типу, супутньої патології органів травлення, що дає змогу підвищити якість життя пацієнтів.

РОЗДІЛ 10

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Розповсюдженість неалкогольної жирової хвороби печінки на сьогодні сягнула масштабів глобальної епідемії [12, 127, 323, 338], так само як ожиріння та цукровий діабет II типу. Згідно сучасних уявлень, НАЖХП характеризується патологічним накопиченням жиру в печінці за відсутності значного вживання алкоголю та інших причин вторинного стеатозу печінки [185, 332].

На початку XXI ст. концентрація факторів «неправильного способу життя», що сприяють розвитку НАЖХП у населення міст: переїдання і незбалансований раціон, недостатня фізична активність, хронічний стрес екологічні забруднення, медикаментозна токсичність – виявилася надзвичайно високою. Це сталося на тлі одночасної активної перебудови традиційних харчових технологій – процесу, який прискорився на початку XXI ст. і привів до того, що в стандартному раціоні міського населення індустріальних країн різко скоротився вміст продуктів, що містять рослинну клітковину, незамінні поліненасичені жири і антиоксиданти та популяризувався стиль харчування за принципом фаст-фуду. Дійсно, для країн, економіка котрих лише розвивається спільним є: 1) низький рівень доходів населення; 2) недавно почався процес активної урбанізації та необхідність для ще недавно сільського населення протягом життя 1–2 поколінь адаптуватися до високої нервозності життя в мегаполісі; 3) урбаністичний літогенний і атерогенний раціон харчування і 4) високий рівень токсичного забруднення навколишнього середовища і продуктів харчування. Все це, поряд з високою стеатогенністю сучасного міського раціону харчування (характерно для США, наприклад) призводять до стрімкого розвитку стеатозу печінки та його подальших стадій [42].

Останніми роками досягнуто значного прогресу в уявленнях патогенезу та найбільш перспективних терапевтичних цілей. Замість застарілої гіпотези

«двох ударів» запропонована теорія «множинних ударів», яка відрізняється більш комплексним підходом, згідно якої у якості основних чинників прогресування хвороби виділяють інсулінорезистентність, ендокринну активність жирової тканини, фактори харчування, кишкову мікробіоту, генетичні та епігенетичні фактори [230, 392]. Сукупність цих чинників призводить до розвитку жирової дистрофії печінки (стеатозу), пов'язаного з надлишковим утворенням, надходженням та накопиченням у печінку вільних жирних кислот. В умовах стеатозу гепатоцитів реалізується ефект ліпотоксичності, якому належить провідна роль у трансформації жирової інфільтрації печінки в НАСГ, що має більш важливе клінічне та прогностичне значення [355, 365, 366], адже ключовими патогенетичними механізмами прогресування НАЖХП до НАСГ, цирозу та ГКЦ є запалення та фіброгенез.

Таким чином, при інсулінорезистентності гіперглікемія синергічно з ліпотоксичністю забезпечує високий проатерогенний рівень запалення у внутрішніх середовищах організму. З іншого боку, ліполіз і високі титри ВЖК в плазмі, підтримуючи хронічне запалення, викликають активацію імунної системи, яка гальмує активацію Т-лімфоцитів і дозрівання адекватної імунної відповіді, сприяючи виникненню інфекційних ускладнень у пацієнтів з інсулінорезистентністю і морбідним ожирінням [282, 357].

Отже, дослідження останніх років виявили не тільки високу розповсюдженість НАЖХП, а також її тісний патогенетичний взаємозв'язок з метаболічними порушеннями. Більшість пацієнтів з НАЖХП, й особливо з НАСГ, мають один або кілька компонентів метаболічного синдрому (центральне ожиріння, порушення вуглеводного обміну, а саме інсулінорезистентність та порушену толерантність до вуглеводів, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію). В свою чергу, серед пацієнтів з метаболічними порушеннями – ожирінням та цукровим діабетом, частота НАЖХП сягає за даними різних авторів від 75 до 100 %. Все більше дослідників розглядають НАЖХП як печінкову маніфестацію метаболічного

синдрому, а експертами Національного Інституту Здоров'я США (Sligte, 2004) НАЖХП вже визнана шостим критерієм МС та одним з головних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань та їх ускладнень [296].

Сучасний рівень досліджень дозволив стверджувати, що НАЖХП підвищує серцево-судинний ризик (ССР) та визначає прогноз захворювання. Основними механізмами підвищення ССР, індукованого НАЖХП, слугують атерогенез, оксидативний стрес, субклінічне запалення, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція та порушення секреції адипоцитокінів [71, 337, 338, 403]

На сьогодні стандартизованих підходів до терапії НАЖХП не існує [333], однак визнається, що лікування НАЖХП повинно бути комплексним і тривалим та визначатися присутністю у конкретного пацієнта чинників ризику, асоційованих з НАЖХП. Патологія печінки в умовах коморбідності характеризується патогенетичної багатофакторністю, клінічної неоднорідністю перебігу захворювання за рахунок різноманітної супутньої патології органів травлення, що вимагає індивідуальних, патогенетично обґрунтованих схем лікування і профілактики. Загальною метою лікування повинно бути поліпшення якості життя пацієнта та в перспективі – зниження серцево-судинної захворюваності та модифікація факторів кардіометаболічного ризику.

З огляду на вищенаведений матеріал стає очевидним, що медикаментозне лікування не завжди задовольняє своєю ефективністю, збільшує ризик поліпрагмазії, розвиток побічних явищ та алергічних реакцій.

Це стимулює пошук нових немедикаментозних технологій лікування НАЖХП, спрямованих на розробку диференційованих методів відновлювального лікування хворих даної нозологічної форми із використанням природних та преформованих фізичних чинників, адже нині не існує єдиного концептуального підходу до подібного лікування хворих на НАЖХП.

Тому метою роботи була розробка нових, диференційованих підходів до лікування хворих на НАЖХП шляхом застосування мінеральних вод та бішофітотерапії для попередження прогресування захворювання та зниження кардіометаболічного ризику.

Дана дисертаційна робота заснована на експериментальних дослідженнях, які були проведені у 145 щурів лінії Вістар з моделлю неалкогольної жирової хвороби печінки та клінічних дослідженнях, в яких взяло участь 390 пацієнта.

Слід додати, що згідно з етичних та моральних аспектів, основним методом досліджень механізмів патогенезу залишається експеримент на піддослідних тваринах, який дозволяє отримати відповіді на питання щодо розвитку уражень на системному, органному та клітинному рівнях та дослідити ефективність запропонованого лікувального засобу. Тобто, що запропонований засіб володіє коригуючою дією на різні ланки патологічного процесу.

У наших експериментальних спостереженнях було продемонстровано, що розвиток НАЖХП в експерименті характеризується розвитком жирової дистрофії гепатоцитів (наявність вакуолей, грудчастість цитоплазми), запальними змінами (скупчення лімфоцитів) та інактивацією репаративних (відсутність двоядерних гепатоцитів) та детоксикаційних процесів. Одночасно слабшає активність основних окисно-відновлювальних ферментів в тканині печінки. Це супроводжується послабленням та розбалансуванням детоксикаційних процесів, посиленням накопичення токсичних метаболітів в організмі щурів, порушенням жовчовиділення. Одночасно, виникає дисбаланс в процесах енергозалежного трансмембранного транспорту, що супроводжується інтенсифікацією ПОЛ на тлі зменшення антиоксидантного захисту та, як результат погіршенням якості мембран гепатоциту.

Внутрішнє курсове використання різних за складом та мінералізацією МВ та водного розчину бішофіту викликає однонаправлені позитивні

структурно-функціональні зміни печінки, що підтверджувалося морфологічними та біохімічними дослідженнями.

Між тим, вираженість даних ефектів була різною та більшою мірою простежувалася при застосуванні МВ, ніж розчину бішофіту, що висвітлено детально у попередніх главах. Слід також вказати, що значущість ефекту від застосування МВ зростала прямо пропорційно мінералізації води.

Різниця між впливом бішофіту та МВ, на наш погляд більшою мірою обумовлена тим, що в бішофіті переважає вміст іону Mg^{2+} , як одного з біоактивних компонентів, який здійснює безпосередній вплив на активність окислювально-відновлювальних ферментів гепатоцитів, тому і відповідь з боку цих клітин досить обмежена. Що стосується МВ, то комплекс макро – та мікроелементів у їх складі здійснює подвійну дію на стан організму. Опосередкована дія через активацію вегетативної нервової системи стимулює нейротрофічні реакції організму, а безпосередній вплив комплексу іонів на стан гепатоцитів обумовлює нормалізацію перебігу різних сторін метаболізму в них.

Отримані експериментальні результати обґрунтували проведення клінічних досліджень, у яких брало участь 390 хворих на НАЖХП на різних стадіях захворювання.

Середній вік пацієнтів коливався від 42 років до 64 років та в середньому складав $(53,28 \pm 4,46)$ років. У дослідженні переважно входили жінки – 67,69 % (264 особи), чоловіків було – 32,31 % (126 осіб).

Основною супутньою патологією була патологія біліарного тракту, а саме – хронічний некалькульозний холецистит та дисфункція сфінктера Одді, які зустрічалися у 67,95 % осіб. Адже відомо, що при НАЖХП накопичення ліпідів у печінці є причиною погіршення якості жовчі і збільшення ризику жовчнокам'яної хвороби. Встановлено, що при ожирінні, цукровому діабеті 2 типу та переважанні тваринної їжі збільшення маси жиру тіла на 1 кг збільшує обсяг екскретованого холестерину в жовч приблизно на 20 мг/добу. Перенасичення жовчі холестерином призводить до його кристалізації і

утворення каменів, оскільки секреція речовин, що забезпечують розчинність холестерину в жовчі – ендогенних жовчних кислот і/або есенціальних фосфоліпідів з поліненасиченої ω 3-ліноленової жирної кислоти – зменшується пропорційно сатурації холестерину [43].

Наші результати співпадають з думкою [44, 108, 207] про часте супроводження хронічної біліарної патології НАЖХП. Причому автори підкреслюють, що при поєднанні ХНХ та НАЖХП, особливо в разі частих загострень хронічного патологічного процесу у жовному міхурі, відмічається чітко виражена тенденція до погіршення перебігу стеатозу та прискорення його трансформації у НАСГ.

Рідше фіксувалася патологія підшлункової залози – хронічний панкреатит – 137 осіб (35,13 %) та синдром подразненого кишечника – 140 пацієнтів (35,89 %); гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба та хронічний гастрит супроводжували основне захворювання відповідно у 131 (33,59 %) та 129 (33,08 %) обстежених осіб. Це збігається з думкою про те, що органи травлення мають безпосереднє відношення до перебігу НАЖХП та стають органами-мішенями [104, 251].

Хворі, що мали супутньою патологію серцево-судинної системи були розподілені наступним чином: частота супутньою артеріальної гіпертензії становила $37 (9,49 \pm 1,48) \%$ спостережень, а супутньої ІХС – $28 (7,18 \pm 1,31) \%$ випадків.

Між тим, відомо, що частота АГ при наявності НАЖХП сягає за даними різних авторів 60 – 80 % [128, 413]. Крім того, пацієнти з НАЖХП мають більш високу розповсюдженість ІХС, ступень важкості якої за даними коронарної ангіографії корелює з проявами НАЖХП, а не з традиційними чинникам ризику [367]. При цьому клініко-функціональний стан хворих НАЖХП із супутньою ІХС характеризується різноманітною суб'єктивною і об'єктивною симптоматикою, порушеннями ритмогенеза і циркадного ритму ЧСС з тенденцією до гіперсимпатикотонії, порушенням коронарного

кровообігу, що супроводжується зниженням рівня фізичної працездатності і якості життя пацієнтів [368, 388, 417].

При надходженні на лікування у хворих визначали больовий ((64,10±2,43) % осіб), диспепсичний ((38,97±2,47) %) та астеничний ((28,46±2,28) %) синдром, який був більш характерний для пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи та при наявності НАСГ. Загалом, така різноманітна клінічна картина пояснюється наявністю супутньої патології, адже безпосередньо НАЖХП – захворювання, яке відрізняється олігосимптомністю перебігу [228, 230, 246, 437].

Проведення антропометричного дослідження виявило, що надмірну вагу мало (16,41±1,88) % хворих, ожиріння I ступеня у нашому дослідженні зустрічалось найчастіше – (66,67±2,39) % випадків, ожиріння II ступеня – у (16,92±1,89) % хворих. Вимірювання співвідношення ОТ/ОС встановило, що більшість пацієнтів ((76,74±2,18) %) мали андроїдний тип розподілу жирової тканини, тобто абдомінальне ожиріння.

У пацієнтів з НАЖХП спостерігається проатерогенний ліпідний профіль, що в нашому дослідженні було виявлено в абсолютній більшості спостережень. Це характеризувалося підвищенням концентрації загального холестерину, β -ліпопротеїдів, тригліцеридів та ЛПНЩ при зниженні рівня ЛПВЩ. Між тим, відомо, що атерогенна дисліпідемія є ключовим фактором розвитку атеросклерозу та найважливішим фактором ризику розвитку і прогресування серцево-судинних захворювань. При атерогенній дисліпідемії зміни метаболізму ліпідів носять системний характер і супроводжуються порушенням синтезу жовчі в гепатоцитах та її виведення з печінки [324]. Отже, в основі розвитку дисліпідемії лежить порушення функціонального стану печінки зі зміною ліпідного обміну на рівні гепатоцита [11, 135].

Паралельно із ознаками дисліпідемії спостерігалися інші порушення функціонального стану печінки – порушення пігментного обміну, які реєструвалися у (37,44±2,45) % випадків.

Ознаки синдрому холестазу у вигляді підвищення концентрації лужної фосфатази та ГГТП до 1,5–1,8 N спостерігалися у $(36,15 \pm 2,43) \%$ та $(35,13 \pm 2,42) \%$ хворих відповідно. Слід звернути увагу на підвищення показника ГГТП у обстежених пацієнтів. Ряд дослідників [250] вважають саме ГГТП маркером акумуляції жиру печінкою та чутливим маркером ІР, особливо у чоловіків. Інші вчені [325, 346, 372] свідчать про те, що ГГТП є незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень.

Деякі науковці повідомляють про збільшення ризику виникнення фібриляції передсердь в хворих на НАЖХП із підвищенням трансаміназ [407]. В нашому дослідженні ознаки гіпертрансфераземії характеризувалися підвищенням АлАТ та АсАТ у майже третині випадків (відповідно $(29,49 \pm 2,31) \%$ та $(26,15 \pm 2,23) \%$), що підтверджувало наявність запалення у печінці.

Треба відмітити, що зрушення наведених біохімічних показників – трансаміназ, лужної фосфатази та ГГТП, загального білірубину спостерігалися в осіб зі стеатогепатитом мінімального ступеня активності. Для пацієнтів за стеатозом печінки були характерні лише явища дисліпідемії.

Підвищення біохімічних маркерів пошкодження печінкової тканини свідчить про порушення основних функцій печінки.

Дослідження вуглеводного обміну продемонстрували наявність інсулінорезистентності у $(76,67 \pm 2,14) \%$ осіб, що збігається з традиційними уявленнями [3, 363, 375]. При цьому середній рівень інсуліну по групі не виходив за межі референтних значень. Між тим, майже у третині спостережень виявлена базальна гіперінсулінемія у середньому до $(23,84 \pm 0,35)$ мкОд/мл.

При аналізі взаємозв'язку між станом вуглеводного обміну та стадією основного захворювання нами було виявлено статистично значущий вищий рівень індексу НОМА та базального інсуліну у хворих на стеатогепатит, ніж в хворих зі стеатозом. Так, гіперінсулінемія у хворих з НАСГ зустрічалася значно частіше ніж за умов простого стеатозу, її рівень складав у середньому

($26,85 \pm 1,77$) мкОд/мл проти ($20,14 \pm 2,64$) мкОд/мл ($p < 0,05$) у пацієнтів з простим стеатозом. Індекс НОМА у пацієнтів з НАСГ дорівнював ($4,68 \pm 0,24$) од., проти ($3,76 \pm 0,22$) од. в осіб зі стеатозом ($p < 0,05$). Отримані нами результати узгоджуються з [1].

Проведення тесту толерантності до вуглеводів виявило його порушення у третині спостережень ($(35,64 \pm 2,42)$ %). При цьому базальна гіперглікемія спостерігалася у ($13,59 \pm 3,01$) % пацієнтів. Вимірювання глікозильованого гемоглобіну у цих пацієнтів засвідчило їх належність до стану предіабету, оскільки його середній рівень становив ($5,84 \pm 0,34$) %,

Між тим, частина дослідників вважає, що порушення вуглеводного обміну при НАЖХП зустрічається значно частіше. Так, на думку [1] порушення глікемії натще виявляється у 74 % хворих, а порушення толерантності до глюкози у 33,8 % осіб, що співпадає з нашими даними.

Цікаво, що ті ж автори виявили прямий кореляційний зв'язок рівня інсуліна та індексу НОМА з показниками, які характеризують ступень морфологічних змін у печінці, а саме, індексом гістологічної активності. При цьому кореляції зі ступенем фіброзу не визначалося.

Отримані дані підтверджують не тільки тісний взаємозв'язок НАЖХП з ІР та посилення різних порушень вуглеводного обміну з прогресуванням НАЖХП, але й вказують на важливість ранньої діагностики НАЖХП у хворих на ожиріння та проведення терапевтичних заходів, спрямованих на попередження захворювання та метаболічних розладів.

При вивченні стану перекисного гомеостазу, а саме рівня МДА, його підвищення простежувалося у переважній кількості пацієнтів ($(70,51 \pm 2,31)$ %). Звертає на себе увагу те, що рівень МДА був підвищений у всіх пацієнтів зі стеатогепатитом та у половини ($52,32 \pm 2,53$) % осіб з простим стеатозом, що свідчить про ризик розвитку наступної стадії НАЖХП у цих пацієнтів та є несприятливою прогностичною ознакою. А між тим відомо, що порушення перекисного гомеостазу призводить до ушкодження клітинної та

мітохондриальної мембрани гепатоциту та, в підсумку, до загибелі клітини [11, 31, 307, 400].

Відомо, що оксид азоту (NO) один з найбільш важливих біологічних медіаторів та приймає участь у багатьох фізіологічних та патофізіологічних процесах. Він є ключовим регулятором судинного гомеостазу, який підтримує активну вазоділятацію, регулює кровоток та контролює артеріальний тиск. Проблема коморбідності НАЖХП та серцево-судинної патології, насамперед, ІХС та АГ, вичена досить добре. Одним зі спільних патогенетичних механізмів розглядають порушення продукції оксиду азоту [107].

Аналіз співвідношення метаболітів азоту у нашому дослідженні засвідчив зниження показника NOx у переважній кількості пацієнтів ((85,19±3,42) %), що частково свідчить про наявність ендотеліальної дисфункції у хворих на НАЖХП. Причому зниження NOx було характерним для пацієнтів із супутньою патологією серцево-судинної системи та спостерігалось у більшості пацієнтів без її ознак, особливо в осіб з НАСГ. Це можна пояснити тим, що за даними ряду дослідників [107], існує вірогідний зв'язок ЕД зі ступенем активності процесу в тканині печінки при стеатогепатиті, тобто ендотеліальні порушення розглядаються як предиктор прогресування патології печінки та визнаються як тригерний механізм формування НАЖХП, одночасно із ІР. А деякі дослідники вважають, що ЕД передуює розвитку НАЖХП [70].

Крім того, відомо, що в нормі NO інгібує окислення ЛПНЩ. А зниження синтезу NO призводить до вазоконстрикції ендотелію та посиленню окислення ЛПНЩ. Окислювальна модифікація ЛПНЩ вважається одним з головних механізмів розвитку атеросклеротичного процесу [70, 362, 364, 416].

Дослідження профілю цитокінів виявило значну гіпоадипонектинемію в обстежених осіб. Причому рівень адипонектину був нижчим у хворих на НАСГ у порівнянні з пацієнтами з простим стеатозом, що узгоджується з

даними [1, 125, 220]. Крім того, рівень адипонектину прогресивно знижувався зі збільшенням маси тіла, що співпадає з літературними даними [221]. Автори цього дослідження також дійшли висновку про одночасне зниження протективних властивостей адипонектину та ЛПВЩ за наявності абдомінального ожиріння та ІР у пацієнтів з НАЖХП та гіпертонічною хворобою, а також про визначну роль гіпоадипонектинемії у розвитку ІР. Інші дослідники визначили [2] сильну обернену кореляцію адипонектину з рівнем тригліцеридів та підтвердили пряму кореляцію адипонектину з ЛПВЩ при метаболічному синдромі.

Паралельно у пацієнтів у $(75,13 \pm 2,19)$ % випадків спостерігалася гіперлептинемія. У нашому дослідженні рівень лептину прогресивно збільшувався при збільшенні індексу маси тіла, що співпадає з дослідженнями [168]. Відомо, що підвищення концентрації ендogenous лептину надає прозапального та фіброгенного ефектів, стимулює ожиріння, причому ожиріння пов'язане не з недостатністю лептину, а зі стійкістю до його дії та розвитком лептинрезистентності [261].

Таким чином, виявлений комплекс патологічних змін у хворих на НАЖХП потребує диференційованого, патогенетично обґрунтованого підходу для відновлення всіх порушених фізіологічних функцій з метою попередження прогресування основного та супутніх захворювань та обмеження кардіометаболічного ризику. Ще 10 років тому, НАЖХП вважалася доброякісним захворюванням. Між тим все більше дослідників приходять до думки, що НАЖХП має несприятливий прогноз, насамперед НАСГ, обумовлений високою частотою летальних випадків, внаслідок кардіоваскулярних захворювань. У загальній практиці первинна НАЖХП має найбільше значення як ранній маркер ризику розвитку цукрового діабету 2 типу та високого ризику ССЗ, а також є предиктором інсулінорезистентності та цукрового діабету 2 типу у хворих морбідним загальним або вісцеральним ожирінням і метаболічним синдромом [379]. З огляду на клінічне і соціальне

значення ССЗ, проблема ранньої діагностики і лікування НАЖХП вимагає координації зусиль лікарів усіх спеціальностей.

При відсутності проведення терапевтичних заходів будуть створюватися умови для формування стійких функціональних, запальних та метаболічних порушень, що призведе до відповідних ускладнень.

Ми пропонуємо інші підходи до лікування НАЖХП, засновані на принципах відновлювальної медицини, зокрема на управлінні процесами саногенезу, превенції, резервними можливостями організму та його адаптаційним потенціалом при мінімізації ризиків поліпрагмазії. Всім цим характеристикам можуть відповідати природні та преформовані фізичні чинники з різним алгоритмом реалізації свого біологічного потенціалу.

Тому, спочатку, для підтвердження нашої гіпотези, було проведено експериментальні дослідження, які підтвердили наші припущення. Отримання вищенаведених результатів експериментальних досліджень спонукало до проведення клінічних спостережень.

Для цього хворим на НАЖХП призначалися різні комплекси лікування з урахуванням виявлених патологічних змін з метою підвищення ефективності терапії.

Контрольна група (I група) була представлена пацієнтами, яким призначали базисний комплекс лікування – дієтичне харчування та режим фізичних навантажень.

Хворим II групи додатково призначали внутрішній питний прийом водного розчину бішофіту Полтавського родовища мінералізацією 5 г/дм³ (розведення 1:39) за 40 – 60 хв до їжі 3 рази на день.

Хворі III групи додатково отримували мінеральну розведену воду малої мінералізації (розведення 3,0 – 4,0 г/л) свр. № 3-к (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) ДП "СКК "Моршинкурорт".

Пацієнти IV групи додатково отримували мінеральну розведену воду свр. № 3-к (сульфатна, хлоридно-сульфатна натрієва МВ) середньої мінералізації (розведення 6,5 – 7,5 г/л) ДП "СКК "Моршинкурорт".

Хворі V групи – додатково отримували борну маломінералізовану гідрокарбонатну натрієву МВ свр. № 4-Е (МВ «Лужанська»).

Пацієнти VI групи додатково отримували борну середньомінералізовану гідрокарбонатну натрієву МВ свр. № 9-Р (МВ «Поляна Квасова»).

Усі хворі були розподілені на групи рандомізовано по статі та віку, стадії основного захворювання, супутньої патології органів травлення, метаболічним розладам.

Хворі із супутньою ІХС та АГ отримували I чи II комплекси лікування.

В хворих, що отримували I комплекс лікування наприкінці курортної терапії не спостерігалось вірогідного усунення клінічних, лабораторних та інструментальних (УЗД) ознак основного та супутніх захворювань органів травлення. Але у пацієнтів із супутньою патологією ССС визначено зменшення частоти більшості скарг та об'єктивних ознак захворювання, що підтверджено позитивною динамікою ДМ ЕКГ та АТ.

Вельми істотним позитивним ефектом порівняно з групою контролю виявилось курсове питне застосування мінеральних вод малої та середньої мінералізації курорту Моршин, в яких переважає сульфат-іон.

Це головним чином стосувалося нормалізації функціонального стану гепатобіліарної системи та, меншою мірою, впливало на нормалізацію функціонування підшлункової залози та езофагогастроуденальної системи. Насамперед, це проявлялося ліквідацією або значним зменшенням больового та диспепсичного синдромів, обумовлених патологією саме печінки, біліарного тракту, а також кишечника. Позитивна дія даного виду питного лікування також характеризувалася нормалізацією функціонального стану печінки та жовчовивідних шляхів, за даними біохімічного та ультразвукового досліджень. Особливо слід звернути увагу на істотне зменшення дисліпідемії. Це проявлялося зменшенням концентрації тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ на тлі підвищення рівня ЛПВЩ. Даний факт трактуємо, як особливо важливий, адже подібні ефекти певною мірою перевищують ефекти статинотерапії. Так, у дослідженні [37] застосування

розувастатину в дозі 10 мг/д протягом 1 міс. дозволило досягнути зниження ХС ЛПНЩ на 23 % та підвищення ЛПВЩ на 8,7 %. У нашому дослідженні при використанні сульфатної МВ курорту Моршин середньої мінералізації (розведення 6,5 – 7,5 г/л, (IV група спостереження)) рівень ХС ЛПНЩ протягом лікування знизився на 42,59 %, а рівень ХС ЛПВЩ підвищився відповідно на 21,27 %, хоча вірогідної зміни рівня ХС ЛПВЩ досягнути не вдалось ($p > 0,05$). Слабкішою дією володіла МРВ малої мінералізації.

З огляду на те, що ряд дослідників привертає увагу до ризику виникнення таких побічних ефектів статинотерапії як розвиток цукрового діабету та статинасоційовані ураження печінки [67, 243, 287, 429], стає можливим альтернативне використання сульфатних МВ задля корекції дисліпідемії, наприклад, за умов умовного та середнього ризику на певному етапі лікування при відсутності клінічно значущих побічних ефектів.

Слід вказати, що тільки у IV групі пацієнтів відбувалася вірогідна нормалізація рівня трансаміназ та найбільш виразна динаміка маркерів холестазу. Такі зміни відбувалися на фоні зменшення ультразвукових ознак стеатозу, переважно в осіб з його I ступенем та відновленням процесів холерезу та холекінезу, вираженого обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.

Отримані ефекти можна пояснити тим, що під впливом сульфатовмісних мінеральних вод відновлюються білковий, пігментний обміни, активуються процеси внутрішньоклітинної репарації та регенерації, нормалізується ферментоутворююча функція печінки, відновлюється печінковий кровоток [53, 166, 190, 191].

Одним з відомих основних механізмів лікувальної дії сульфатних МВ є стимуляція жовчоутворення, жовчовиділення та, відповідно, зменшення застійних та запальних явищ, нормалізація властивостей жовчі. Означені ефекти відбуваються за рахунок стимуляції синтезу гастроінтестинальних гормонів секретину та холецистокініну-панкреозиміну, в результаті чого посилюється секреторна функція печінки, холерез та холекінез, збільшується

вміст жовчних кислот у жовчі та холато-холестериновий коефіцієнт. Це дає можливість припустити поліпшення метаболізму жовчних кислот на рівні гепатоциту та відповідно зниження концентрації холестерину (адже для нового синтезу жовчних кислот необхідний холестерин надходить з кровотоку, в результаті чого його концентрація в крові знижується [324]), зменшення абсорбції тригліцеридів та ЛПНЩ у гепатоциті, посилення використання ліпідів гепатоциту у якості енергосубстрату на тлі відновлення балансу енергозалежних процесів трансмембранного транспорту [232]. Сумація наведених ефектів призводить до зменшення стеатозу. Це припущення підтверджується нашими експериментальними даними щодо суттєвого зменшення стеатозу печінки у щурів під впливом сульфатної мінеральної води та результатами інших досліджень [7, 40, 52, 126].

Сульфатні мінеральні води, особливо вищої мінералізації, гірше всмоктуються і тому підвищують осмотичний тиск кишкового вмісту [191]. Зростання секреції слизовою оболонкою кишечника вирівнює в ньому осмотичний тиск. Збільшення кількості кишкового вмісту та утворення сірководню з великої кількості сульфатів (природний стимулятор перистальтики) і надають послаблюючої дії, що в свою чергу сприяє поліпшенню виведення та зменшенню зворотнього всмоктування холестерину та, відповідно, зменшенню його пула при ентерогепатичній циркуляції.

Антиатерогенні властивості мінеральних вод підтверджені також іншими авторами [8, 33, 115]. Частково такий ліпотропний ефект пов'язують зі спроможністю мінеральних вод змінювати функціональну активність гормональних регулюючих систем (інсулінотропний ефект МВ).

Звертає на себе увагу виразне підвищення концентрації адипонектину при прийомі сульфатних мінеральних вод. Відомо, що адипонектин є опосередкованим (непрямим) маркером активності НАСГ з високою чутливістю та специфічністю, тому він, поряд із показниками АЛАТ та АсАТ

може бути використаний як критерій ефективності терапії [230]. Оскільки, незважаючи на те, що підйом рівня трансаміназ є досить специфічним для стеатогепатиту, у 7 % він може не виходити за межі референтних значень, також як і різні гістологічні стадії хвороби зустрічаються при нормальних рівнях АлАТ [230]. У зв'язку з цим, при отриманні нами виразної позитивної динаміки адипонетина ми трактували це і як зниження активності стеатогепатиту під впливом лікування, що збігається з нашими результатами щодо максимального позитивного впливу на функціональний стан печінки, в тому числі ліпідний обмін, саме сульфатних МВ. Але механізм впливу МВ, при якому відбувається стимуляція продукції адипонектину потребує подальшого вивчення.

Між тим, прийом сульфатних мінеральних вод супроводжувався слабкішим ефектом щодо зменшення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, хоча дані МВ спроможні відновляти толерантність до вуглеводів. Також, не спостерігалось вагомого впливу на гіперлептинемію.

Курсове вживання гідрокарбонатних мінеральних вод супроводжувалося іншими ефектами. Так, поряд з поліпшенням клінічного перебігу основного захворювання, яке відбувалося декілька повільніше, суттєвого впливу зазнавали суб'єктивні та об'єктивні ознаки патології езофагогастродуоденальної системи та підшлункової залози. Лікувальні властивості лужних мінеральних вод щодо терапії кислотозалежних захворювань добре відомі [53, 65, 165]. Вони мають кислотонейтралізуючий ефект, олужнюють шлунковий сік, поліпшують моторно-евакуаторну діяльність шлунку та ДПК, що сприяє зниженню внутрішньодуоденального та внутрішньошлункового тиску [102].

Питний прийом подібних мінеральних вод має протизапальну дію у хворих на хронічні гепатити, нормалізує пігментну, антитоксичну, білковосинтезуючу функції печінки [85, 171].

Поряд з вищепереліченим, відомо, що вуглекислим гідрокарбонатно-натрієвим мінеральним водам притаманна холеретична та холекінетична дія.

Курс лікування цими водами має позитивний вплив на тонус сфінктера Одді, моторну діяльність жовчного міхура, швидкість виділення печінкової жовчі та біохімічний склад печінкової та міхурової жовчі. Зменшення спастичного стану сфінктеру Одді та поліпшення морторно-евакуаторної функції жовчного міхура створюють умови для зниження біліарної гіпертензії та сприяють поліпшенню функціонального стану гепатоцитів [231].

Так, курсове застосування МВ «Поляна Квасова» супроводжується скороченням жовчного міхура на $(26,4 \pm 4,3) \%$. Причому показник скорочувальної функції жовчного міхура чітко корелює з величиною буферної ємності та нейтралізуючої здатності вуглекислих гідрокарбонатно-натрієвих МВ, якими і є МВ «Лужанська» та «Поляна Квасова». Автори роблять припущення, що такий ефект відбувається ще й за рахунок олужнення вмісту ДПК, яке створює сприятливі умови для відтоку жовчі [231].

Вивчення біохімічного складу міхурової та печінкової жовчі під впливом даних мінеральних вод свідчило про збільшення концентрації білірубину, холестерину та дебіту жовчних кислот та, відповідно, холато-холестеринового коефіцієнту. Це дає змогу говорити про позитивний ефект щодо секреторної та екскреторної функції печінки, підвищення адсорбції жовчних кислот та відновлення колоїдної стабільності жовчі. Причому, якщо холекінетичний ефект прямо пропорційний мінералізації МВ, то при зменшенні мінералізації (МВ «Лужанська») на перший план виступає холеретична дія [231]. Посилення секреції жовчі також відбувається за рахунок збільшення водного компоненту в силу змін реабсорбції води з жовчних капілярів та проток.

Між тим, слід вказати, що подібні ефекти все ж таки більше характерні для сульфатних МВ.

Вище перелічені цілющі властивості даного типу МВ та ефекти від їх вживання знайшли відображення у наших дослідженнях, коли у хворих спостерігалось відновлення функціонального стану печінки, а саме –

пігментного обміну, зменшення ознак холестазу та корекція дисліпідемії. З огляду на те, що ЛПНЩ є фракцією ліпідів, яка забезпечує проатеогенний профіль, вважаємо важливим зниження їхнього рівня на 25,35 % в результаті курсового питного прийому МВ свр. № 9-Р.

Між тим, суттєвого впливу на біохімічну ознаку НАСГ – гіпертрансфераземію – не відбувалося, що підтверджувалося відсутністю динаміки вмісту адипонектину у хворих V та IV груп., хоча при використанні цих вод зменшення інтенсивності ПОЛ спостерігалось.

Зовсім іншими ефектами володіли лужні мінеральні води щодо змін вуглеводного обміну.

Так, у наших дослідженнях МВ «Поляна Квасова» сприяла виразному зменшенню інсулінорезистентності як за рахунок зменшення гіперінсулінемії, так і за рахунок зменшення базальної гіперглікемії та порушеної толерантності до вуглеводів. Аналогічним, але дещо менш вираженим був ефект МВ «Лужанська».

На думку вчених [211, 213, 279], отримані ефекти пояснюються принципами гормонально-метаболическої концепції, покладеної в основу механізму дії МВ. Відомо, що формування адаптаційних процесів можливо не тільки у відповідь на сильні подразники, але й при тривалому повторюванні менш інтенсивних впливів, до числа яких відносяться МВ.

Безпосередній контактний ефект МВ по відношенню до органів-цілей травного тракту та опосередкований (за рахунок стимуляції вираблення гастроінтестинальних гормонів) формують інтегральну відповідь у вигляді нового рівня функціонування органів травлення, близького до фізіологічного. Основними морфологічними проявами при цьому є підвищення потужності регуляторних систем та базального рівня гормонів гастроентеропанкреатичної нейроендокринної системи. У відповідності до літературних джерел, основної особливостю адаптованого організму є результуюче підвищення потужності апарату гормональної регуляції [265].

Це положення доводять дослідження Пятигорських науковців, які експериментально встановили статистично значуще підвищення рівня гастрину, інсуліну, глюкагону, серотоніну, АКТГ, вазоактивного інтестинального поліпептиду після курсового внутрішнього вживання МВ есентукського типу (вуглекислі гідрокарбонатно-хлоридні натрієві, вуглекислі гідрокарбонатно-хлоридні сульфатні натрієво-кальцієві мінеральні води малої та середньої мінералізації) та типу «Нарзан» (сульфатно-гідрокарбонатні магнієво-кальцієві мінеральні води) [85].

Крім того, встановлено важливий феномен, який полягає у максимальному підйомі інсуліна після курсу прийому МВ не на 15-у, як у вихідному стані, а вже на 5-у хвилину. Біологічну значущість цього феномену можна порівняти з «прибором раннього сповіщення». Оскільки саме повноцінність ранньої фази секреції інсуліну створює умови для оптимального перебігу постпрандіальних метаболічних реакцій. Згідно дослідженням [213], курсовий питний прийом мінеральної води збільшує резерви ентероінсулярної вісі та підвищує її чутливість до дії МВ.

З огляду на те, що одним з провідних шляхів реалізації ІР є зменшення кількості інсулінових рецепторів майже у 5 разів, в результаті чого зростає рівень інсуліну та глюкози [75], вкрай важливим є факт збільшення у 2 рази кількості інсулінових рецепторів на еритроцитах під впливом курсового прийому МВ [211] та підвищення сенсорики периферичних рецепторів тканин, що забезпечує оптимальний перебіг метаболічних процесів, і як наслідок, попереджає формування та прогресування цукрового діабету, артеріальної гіпертензії та інших коморбідних НАЖХП станів.

При цьому, найважливішим є прямий кореляційний зв'язок між інсулінемічною реакцією, вмістом гідрокарбонату натрію та загальною мінералізацією МВ [144].

Слід також вказати на те, що мінеральні води із переважанням гідрокарбонатів підвищують активність ферменту гексокінази і тим самим покращують транспорт глюкози в тканини, позитивно впливають на процеси

проміжного обміну вуглеводів – сприяють ресинтезу аденозинтрифосфорної кислоти і декарбокسيلюванню піровиноградної кислоти, а також покращують глікогеноутворення в печінці [191].

Поряд із виразною динамікою вуглеводного обміну, ми спостерігали суттєве зменшення концентрації лептину, що слід оцінити позитивно з огляду на його прозапальні та профіброгенні властивості. Цей ефект МВ узгоджується з результатами [29].

При опитуванні пацієнтів наприкінці лікування вони свідчили про зменшення патологічного апетиту. Мабуть це пов'язане не тільки з кислотонейтралізуючим ефектом лужних МВ, а й зі зниженням рівня лептину, який частково утворюється епітелієм шлунка. Можна зробити припущення, що в процесі вживання МВ відбувалося зменшення лептинрезистентності та реалізація фізіологічного анорексигеного ефекту лептину.

На підставі отриманих даних можна припустити спроможність мінеральних вод впливати на зміни харчової адикції, що матиме вагомий внесок у лікування абдомінального ожиріння.

Між іншим, максимальний вплив на підвищену вагу нами відмічено при використанні МВ малої мінералізації. На нашу думку це частково пов'язано зі збільшенням добового діурезу при вживання маломінералізованих МВ, коли забезпечується екскреція кінцевих продуктів азотистого обміну, чужерідних органічних та неорганічних речовин [85, 265]. З іншого боку, мінеральні води здатні знижувати інтенсивність ліпо – та глюконеогенезу – провідних ланок розвитку ожиріння [264, 295].

На погляд [80] у механізмах розвитку ожиріння (особливо аліментарної природи) велика роль належить «перекрученню» відповіді інсулярного апарату підшлункової залози на поступлення їжі у ШКТ: поступово знижується швидкість надходження інсуліну у кров у ранню фазу (10-30 хвилин) травного циклу, що призводить до порушення глікогостатичних

реакцій та (компенсаторно) неузгодженому за часом підвищенню синтезу та рівню інсуліна у крові.

Враховуючи те, що швидкість підвищення інсулінемії при пероральних навантаженнях визначається активністю ентероінсулярних гормональних взаємодій, можна впевнено говорити про те, що одним з механізмів розвитку ожиріння та, можливо, IP, є функціональна недостатність гастроентеропанкреатичної ендокринної системи.

Цей постулат дуже важливий з позицій сучасних знань про механізм впливу на органи травлення питних мінеральних вод, коли вкрай важлива реабілітація ранньої фази секреції інсуліну.

На жаль, на відміну від сульфатних МВ, лужні мінеральні води не мали стимулюючого впливу на рівень адипонектину.

Аналіз ефективності лікування із використанням водного розчину бішофіту (II група спостереження) продемонстрував поліпшення клінічного перебігу захворювання, що особливо стосувалося ознак патологічного процесу в гепатобіліарній системі та кишечнику за умов наявності закрепів. Досить вираженим був вплив на перебіг гастродуоденальної патології, що підтверджено результатами досліджень [83] щодо впливу курсового прийому водного розчину бішофіту у хворих на хронічний неатрофічний та атрофічний гастрити, коли спостерігався виражений протизапальний, репаративний та регенеративний ефекти.

Вивчення біохімічних показників зафіксувало нормалізацію пігментного обміну, зменшення ознак холестазу. Поряд з тим, відбувалося значне поліпшення ліпідного спектру крові, як біохімічного маркера НАЖХП.

Відомо, що магній необхідний для активності ферментів, відомих як «коа-лігази довголанцюжкових жирних кислот» (довголанцюгові ацил-КоА синтетази, англ. ACSL), які відіграють ключову роль в синтезі і деградації клітинних ліпідів за допомогою β -окислення. Ферменти типу ACSL локалізовані в мікросомах, зовнішніх мембранах мітохондрій, пероксисомальної мембрані і каталізують першу реакцію в метаболізмі

жирних кислот – приєднання жирної кислоти до коферменту А. Магній є складовою частиною активного центру «жирна кислота-КоА лігаза». Активність цієї групи ферментів залежить від концентрації іонів Mg^{2+} ; відомо, що при внутрішньоклітинному ДМ ACSL-активність падає більш ніж в 3 рази [266].

Іони магнію необхідні для підтримки активності ферменту лецитин-холестеринацилтрансферази (ЛХАТ). Достатній рівень активності Mg-залежної ЛХАТ необхідний для підтримки нормальних рівнів тригліцеридів і ЛПВЩ [69].

Отже, відновлення ліпідного метаболізму при прийомі бішофіту, як магнієвмісного чинника, вочевидь можна пояснити відновленням метаболічної активності магній-залежних ферментів, які відповідають за ліпідний метаболізм (12 ферментів, включаючи ацил-КоА синтетази середньоланцюжкових жирних кислот, лецитин-холестеринацилтрансферази, лігази довголанцюжкових жирних кислот), регуляцію метаболізму ліпідів (8 ферментів) і передачу катехоламінових сигналу (12 ферментів). Адже, при зниженні активності цих білків відбувається зниження швидкості біотрансформацій субстратів в кожному з цих метаболічних маршрутів. Спад активності ліпідного метаболізму, порушення регуляції ліпідного метаболізму і передачі сигналу від адренергічних рецепторів призводять до зниження інтенсивності енергетичного метаболізму і порушення ліпідного балансу в плазмі крові [152, 252].

На жаль, впливу на рівень трансаміназ нами не відмічено.

Слід відмітити виразну динаміку індекса НОМА, який протягом лікування знизився у 1,5 рази, причому зменшення інсулнорезистентності відбувалося за рахунок, насамперед, зменшення гіперінсулінемії (у 1,6 рази).

На наш погляд, отримані результати щодо такого виразного зменшення інсулнорезистентності та суттєвий вплив на гіперінсулінемію при використанні бішофіту та, дещо меншою мірою, МВ «Поляна Квасова» за такий короткий термін заслуговують на пильну увагу, адже жоден

медикаментозний препарат навіть при використанні дієти та режиму фізичних навантажень не спроможний відновити ці показники вуглеводного обміну так швидко. Адже метформін свої позитивні ефекти спроможний реалізувати через 3-6 місяців [137, 326], натомість як використання водного розчину бішофіту та МВ, може значно прискорити цей ефект, особливо це стосується явищ компенсаторної гіперінсулінемії та порушення толерантності до глюкози, одночасно позитивно впливаючи на ліпідний обмін та масу тіла.

Між тим, вплив на порушену толерантність до глюкози при внутрішньому вживанні бішофіту був слабкішим, що характеризувалося лише тенденцією до відновлення толерантності до вуглеводів після курсового лікування.

Отримані ефекти щодо усунення ІР та зменшення гіперінсулінемії можна пояснити тим, що молекула рецептора інсуліну є найважливішим магній-залежним білком у внутрішньоклітинному каскаді передачі сигналу від рецептора інсуліну. Сигнальна активність цього каскаду призводить до збільшення експресії транспортера глюкози (що збільшує надходження глюкози в клітини), стимулює метаболізм жирів і вуглеводів. При зв'язуванні інсуліну рецептор зазнає зміну конформації і починає фосфорилювати певні амінокислотні залишки тирозину в білках одноіменного сигнального каскаду. Ці первинні процеси здійснення біологічних функцій інсуліну неможливі без участі іона магнію, розташованого в активному центрі молекули рецептора. Магній (сфера) стабілізує активний центр тирозинкінази, і при дефіциті магнію всередині клітини тирозинкіназна активність рецептора інсуліну неминуче знижується [26, 266]

Завдяки активації анаеробного гліколізу, підвищенню активності гліколітичних ферментів циклу Кребса – основного циклу енергетичного метаболізму мітохондрій і всіх клітин, що синтезують клітинний АТФ, магній зменшує глюкозотолерантність тканин [140].

Отримані результати дозволяють стверджувати, що внутрішній курсовий прийом бішофіту запобігає розвитку цукрового діабету шляхом зменшення гіпернісулінемії та ІР, адже відомо, що цей патофізіологічний феномен передує розвитку ЦД – за даними [286] 78,4 % осіб з ІР мають високий ризик розвитку ЦД 2 типу.

Отже відновлення ліпідного та вуглеводного обміну під впливом курсового внутрішнього прийому бішофіту з одного боку можна пояснити відновленням біологічної активності відповідних ферментів ліпідного та вуглеводного метаболізму, адже магній регулює мікронутрієнтний баланс і сам бере участь в метаболізмі цукрів і жирів як кофактор ферментів. З іншого боку розчин бішофіту являє собою мінеральний розчин, який при надходженні в організм хворого, імовірно, діє через ентероінсулярну вісь, оптимізуючи активність гастроінтестинальних гормонів.

Загально відомо, що магній надає спазмолітичної, холеретичної та холекінетичної дії, сприяє нормалізації тонусу жовчного міхура, сфінктера Одді, кишечника, чинить послаблюючу дію [152]. Це знайшло відображення у наших спостереженнях у вигляді поліпшення перебігу біліарної патології та супутнього СПК із закрепами.

Позитивний вплив розчину бішофіту на показники діяльності серцево-судинної системи можливо можна пояснити впливом на ендотеліальну дисфункцію через відновлення рівня оксиду азоту, поліпшенням функції ендотелію [69], впливу на ренін-ангіотензинову систему [266], а також його природними антагоністичними властивостями щодо кальцію. Сприяючи фіксації кальцію в клітині і забезпечуючи таким чином поляризацію клітинних мембран, він відіграє особливу роль у функціонуванні тканин, що володіють провідною здатністю і спонтанною електричною активністю (провідна система серця). Магній контролює нормальне функціонування кардіоміоцитів на всіх рівнях субклітинних структур, забезпечує нормальне функціонування циклу скорочення-розслаблення кардіоміоцитів, а на рівні серця – циклу систола-діастола. Магній стабілізує серцевий ритм,

надзвичайно важливий в регуляції нервово-м'язової активності серця, необхідний для метаболізму кальцію і вітаміну С.

Роль магнія у ЕД вже обговорювалася у літературі. Магній змінює тонус судин, регулюючи функції ендотеліальних та гладком'язових клітин, а також впливає на класичні шляхи вироботки NO [426]. Дослідження на тваринах продемонстрували збільшення продукції простацикліна та NO під впливом магнію, що сприяло ендотелій-залежній та ендотелій-незалежній вазодилатації [263].

Вищеозначені можливості магнію відобразилися також у наших дослідженнях покращенням добового профілю АТ та зменшенням варіабельності артеріального тиску протягом доби у хворих на АГ, зменшенням середніх значень ЧСС, тахікардії та антиаритмічним ефектом у хворих на супутню ІХС.

Узагальнюючи вищевикладене, можна вважати, що природні та преформовані чинники, дія яких була вивчена у нашому експериментально-клінічному дослідженні, володіють плеiotропним (різнобічним та різнонаправленим) впливом на організм хворого НАЖХП, виступаючи в ролі інсуліносинтетайзерів, одночасно володіючи антиокисдантним, гепатопротекторним та гіполіпідемічним впливом, позитивно впливаючи на стан серцево-судинної системи та інших органів травлення, що є патогенетично обґрунтованим для лікування даної нозоформи.

Розроблені диференційовані методи відновлювального лікування хворих на НАЖХП за рахунок різного алгоритму реалізації свого біологічного потенціалу викликають послаблення патогенетичних ланок формування та прогресування патологічного процесу у печінці. Позитивний вплив лікувальних чинників на атерогенний ліпідний профіль та інсулінорезистентність, визначає можливість зниження кардіоваскулярного ризику у даній категорії пацієнтів (рис. 10.1).

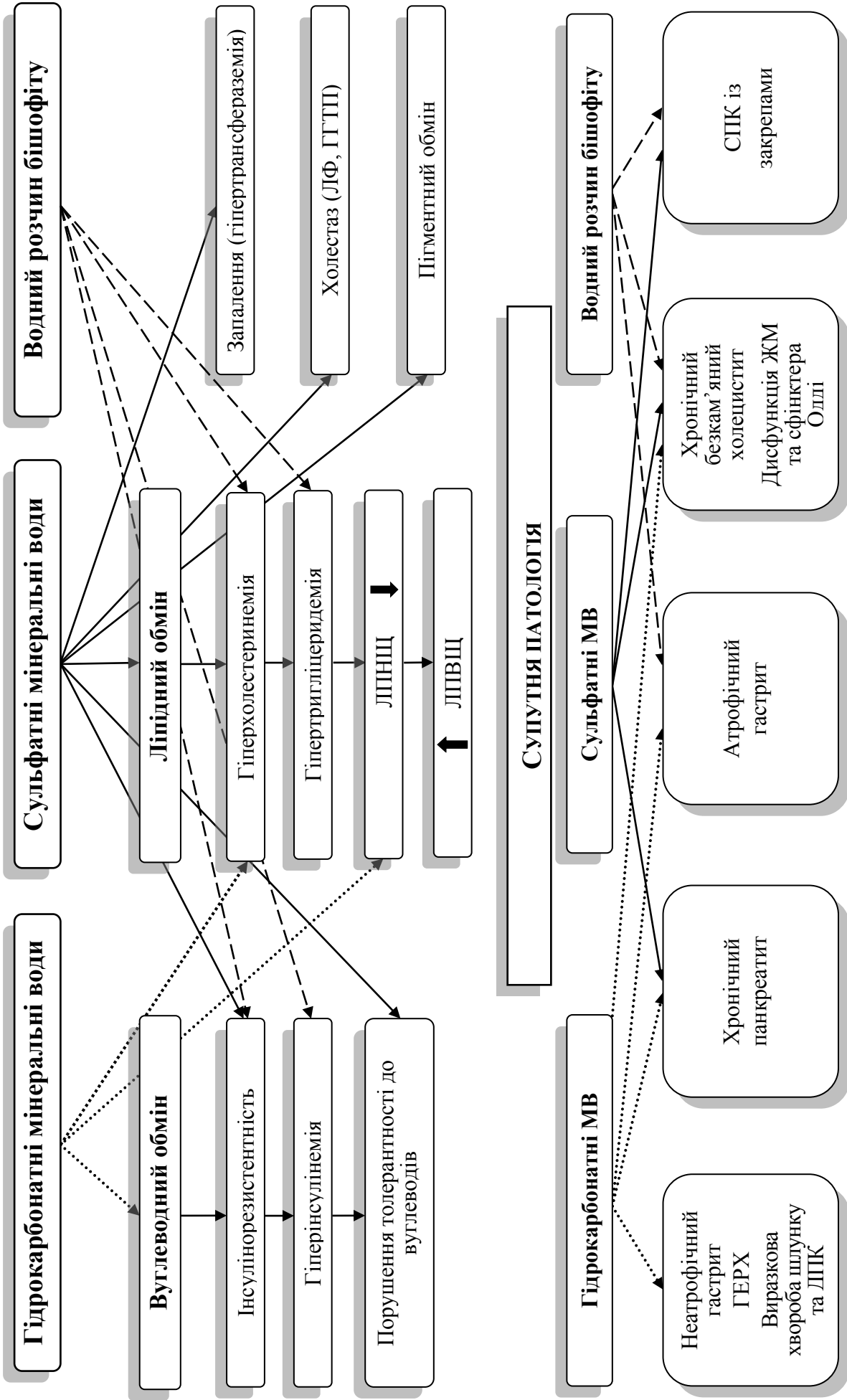


Рис. 10.1 Концепція нових підходів до диференційованого лікування хворих на НАЖХП із супутньою патологією

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів експериментально-клінічного дослідження та досягнуто сучасне розв'язання актуального наукового завдання у галузі медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології щодо підвищення ефективності лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки шляхом диференційованого застосування у комплексах лікування водного розчину бішофіту та різних за складом і мінералізацією мінеральних вод.

1. Експериментальні дослідження продемонстрували, що моделювання неалкогольної жирової хвороби печінки супроводжується розвитком жирової дистрофії гепатоцитів, формуванням запальної реакції, інактивацією репаративних процесів, послабленням активності основних окисно-відновлювальних ферментів у тканині печінки, порушенням процесів детоксикації ($p < 0,01$) та енергозалежного трансмембранного транспорту ($p < 0,05$), активацією процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,001$) на тлі зниження активності антиоксидантного захисту ($p < 0,05$). Використання водного розчину бішофіту та мінеральних вод справляє односпрямований позитивний вплив на структурні та функціональні зміни у печінці, що виражається поліпшенням функції детоксикації, відновленням балансу енергозалежних процесів, зменшенням інтенсивності перекисного окиснення ліпідів на тлі відновлення рівня каталази та супроводжується зникненням або суттєвим зменшенням кількості та розмірів ліпідних вакуолей у гепатоцитах, ознак запальної реакції. Отримані дані обґрунтовують доцільність використання мінеральних вод та водного розчину бішофіту при лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки.

2. Комплекс лікування із застосуванням дієтичного харчування та режиму дозованих фізичних навантажень (базисний комплекс) протягом 21–24 днів не призводить до вірогідного поліпшення клінічного перебігу неалкогольної жирової хвороби печінки, супутньої патології органів

травлення, відновлення метаболічних розладів, обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів, нормалізації профілю цитокінів.

3. Додаткове використання внутрішнього курсового прийому водного розчину бішофіту позитивно впливає на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки ($p < 0,001$), супутню патологію біліарної системи ($p < 0,001$) та кишечника ($p < 0,001$), відновлює пігментний обмін ($p < 0,05$), зменшує ознаки холестазу, не впливаючи на активність трансаміназ, вірогідно знижує концентрацію загального холестерину ($p < 0,02$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,001$) та тригліцеридів ($p < 0,05$), не впливаючи на рівень ліпопротеїдів високої щільності, суттєво зменшує ознаки інсулінорезистентності ($p < 0,001$), насамперед, за рахунок зниження гіперінсулінемії ($p < 0,001$), без вірогідного впливу на толерантність до вуглеводів, істотно зменшує інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,01$) та не впливає на профіль цитокінів. За даними ультразвукового дослідження, ознаки стеатозу печінки не піддаються зворотній динаміці, хоча простежуються холеретичний та холекінетичний ефекти даного лікувального чинника ($p < 0,05$).

4. Внутрішній курсовий прийом маломінералізованої сульфатної мінеральної води приводить до покращання клінічного перебігу основного захворювання ($p < 0,001$), супутньої патології біліарної системи за рахунок посилення холерезу та холекінезу ($p < 0,003$), хронічного панкреатиту ($p < 0,05$) та синдрому подразненого кишечника з закрепами ($p < 0,001$). Відновлення функціонального стану печінки характеризується нормалізацією пігментного обміну ($p < 0,02$), зменшенням ознак холестазу, вірогідним зниженням концентрації загального холестерину ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,02$), тенденцією до зменшення рівня тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності на тлі підвищення рівня ліпопротеїдів високої щільності на 15,59 %, пригніченням процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$). Прийом даної мінеральної води не приводив до позитивної динаміки гіпертрансфераземії.

5. Під впливом маломінералізованої сульфатної мінеральної води прослідковується вірогідне зменшення ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) на тлі поліпшення толерантності до вуглеводів ($p < 0,05$), але на рівень вихідної гіперінсулінемії істотного впливу не відмічено. Паралельно відбувається виразне зростання рівня адипонектину ($p < 0,05$).

6. Призначення середньомінералізованої сульфатної мінеральної води приводить до швидшого поліпшення клінічного перебігу основного захворювання ($p < 0,001$), супутньої патології біліарної системи ($p < 0,003$), патології підшлункової залози ($p < 0,003$) та синдрому подразненого кишечника із закрепами ($p < 0,001$). Відновлення функціонального стану печінки характеризується нормалізацією пігментного обміну ($p < 0,001$), вірогідним зменшенням ознак холестазу ($p < 0,05$) та цитолізу ($p < 0,05$) у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі вираженого обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,01$) та підвищення концентрації адипонектину ($p < 0,05$), більш суттєвим зниженням концентрації атерогенних фракцій ліпідів – загального холестерину ($p < 0,01$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,01$) та ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$) з підвищенням рівня ліпопротеїдів високої щільності на 21,27 %, вірогідним зменшенням рівня тригліцеридів ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджуються зменшенням у третини осіб ($p < 0,001$) сонографічних ознак стеатозу на тлі поліпшення процесів жовчоутворення ($p < 0,003$) та жовчовиділення ($p < 0,05$).

7. Поліпшення вуглеводного обміну при прийомі середньомінералізованої сульфатної мінеральної води проявляється у вірогідному зменшенні ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) на тлі поліпшення толерантності до вуглеводів ($p < 0,02$), але без вірогідного зниження гіперінсулінемії.

8. Внутрішній курсовий прийом маломінералізованої борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води сприяє поліпшенню клінічного перебігу основного захворювання ($p < 0,003$), супутньої патології езофагогастроуденальної системи ($p < 0,003$) та підшлункової залози

($p < 0,001$), поліпшенню функціонального стану печінки, зокрема пігментного обміну ($p < 0,05$), зниження концентрації загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,05$) при відсутності впливу на рівень ліпопротеїдів високої щільності, тенденції до зменшення рівня β -ліпопротеїдів на тлі обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$). Суттєвого впливу даної мінеральної води на ознаки холестазу та цитолізу не відмічено. Поліпшення показників вуглеводного обміну характеризується зменшенням інсулінорезистентності ($p < 0,05$), в тому числі при наявності базальної гіперінсулінемії ($p < 0,05$), на тлі нормалізації толерантності до вуглеводів ($p < 0,05$). Означені зміни відбуваються паралельно із суттєвим зниженням рівня гіперлептинемії ($p < 0,05$).

9. Внутрішній курсовий прийом середньомінералізованої борної гідрокарбонатної натрієвої мінеральної води посилює клінічні та метаболічні ефекти. Це проявляється поліпшенням клінічного перебігу основного захворювання ($p < 0,001$), супутньої патології езофагогастроуденальної системи ($p < 0,001$) та підшлункової залози ($p < 0,001$), біліарної системи ($p < 0,05$) за даними ультразвукового дослідження. Нормалізація функціонального стану печінки під впливом лікування характеризується вірогідним відновленням пігментного обміну ($p < 0,02$) та зменшенням ознак холестазу, зниженням концентрації загального холестерину ($p < 0,02$) та рівня ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,02$), тенденцією до відновлення рівня тригліцеридів та β -ліпопротеїдів на тлі обмеження процесів перекисного окиснення ліпідів ($p < 0,05$). Істотного впливу на рівень трансаміназ та ліпопротеїдів високої щільності досягти не вдалось. Вірогідне зниження інсулінорезистентності ($p < 0,02$) відбувається як за рахунок зниження гіперінсулінемії ($p < 0,01$), так й шляхом зниження рівня глюкози сироватки крові на тлі відновлення толерантності до вуглеводів ($p < 0,02$). Паралельно простежується зменшення гіперлептинемії ($p < 0,05$) без змін вихідної гіпоадипонектинемії.

10. Розроблено та науково обґрунтовано концептуально нові підходи до лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих чинників. Доведена доцільність диференційованого використання водного розчину бішофіту, мінеральних вод гідрокарбонатного та сульфатного типів малої та середньої мінералізації залежно від стадії основного захворювання (стеатоз або стеатогепатит мінімального ступеня активності), супутньої патології органів травлення (патологія біліарного тракту, кишечника, кислотозалежні захворювання), характеру та ступеня метаболічних розладів (інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, порушена толерантність до вуглеводів, гіперглікемія, дисліпідемія, ожиріння), профілю адипокінів для підвищення ефективності лікування, запобігання прогресуванню печінкової патології, відновлення ліпідного та вуглеводного обміну, підвищення якості життя.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Лікування НАЖХП повинно бути тривалим, комплексним та етапним. При цьому суттєву позитивну роль можуть відіграти природні та преформовані чинники, адже вони володіють не тільки лікувальною, але й саногенетичною та превентивною спрямованістю дії. Для підвищення ефективності лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з супутньою патологією інших органів травлення (біліарної системи, підшлункової залози, кишечника та езофагогастроуденальної системи) у комплексі терапевтичних заходів на санаторно-курортному та амбулаторному етапах можуть бути використані мінеральні води сульфатного та гідрокарбонатного складу (в тому числі пляшкові МВ) та водний розчин бішофіту.

2. Комплекс лікування із використанням водного розчину бішофіту слід призначати при НАЖХП переважно на стадії стеатозу, при ознаках дисліпідемії, інсулінорезистентності та наявності гіперінсулінемії, що супроводжується супутнім хронічним некалькульозним холециститом або дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді, хронічним атрофічним та неатрофічним гастритом у стадії ремісії, синдромом подразненого кишечника із закрепами.

Методика прийому така: водний розчин бішофіту мінералізацією 5 г/л (розведення 1:39, 5 мл бішофіту розчиняють у 200 мл води) призначають за 45 хв до їжі 3 рази на день. Тривалість лікування становить 21–30 днів.

3. Мінеральні води із переважанням сульфатів у хворих на НАЖХП потрібно використовувати як на стадії стеатозу, так і на стадії стеатогепатиту мінімального ступеня активності, із супутнім хронічним некалькульозним холециститом або дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді, хронічним панкреатитом у стадії нестійкої та стійкої ремісії, синдромом подразненого кишечника із закрепами, при виражених явищах дисліпідемії, гіпоадипонектинемії, за наявності ІР без гіперінсулінемії та при порушенні

толерантності до вуглеводів. Виразність клінічних і метаболічних ефектів зростає паралельно мінералізації води.

Методика прийому така: мінеральна вода призначається за 30–60 хв до їжі, залежно від кислотоутворювальної функції шлунка, тричі на день. Початкова разова доза дорівнює 100 мл, через 2–3 дні її доводять до 180–300 мл. Температура води 40–45 °С. При наявності послаблення випорожнень прийом води починають з 50 мл 2 рази на день, виключаючи ранковий прийом води, при добрій переносимості поступово збільшують дозу до 180–300 мл 3 рази на день. Тривалість лікування становить 21–30 днів. Пляшкові води попередньо дегазують.

4. Мінеральні води із переважанням гідрокарбонатів у хворих на НАЖХП слід призначати переважно на стадії стеатозу, насамперед, із супутніми кислотозалежними захворюваннями (ГЕРХ, виразкова хвороба шлунка та ДПК, хронічний неатрофічний гастрит, хронічний панкреатит), а також хронічним некалькульозним холециститом або дисфункцією жовчного міхура та сфінктера Одді, при помірних явищах дисліпідемії, гіперлептинемії, за наявності ІР з гіперінсулінемією, гіперглікемією натще та при порушеній толерантності до вуглеводів. Виразність клінічних та метаболічних ефектів зростає паралельно мінералізації води.

Методика прийому така: мінеральна вода призначається за 30–60 хв до їжі, залежно від кислотоутворювальної функції шлунка, тричі на день. Початкова разова доза становить 100 мл, через 2–3 дні її доводять до 180–300 мл. Температура води 28–35 °С. За умов супутньої патології езофагогастроуденальної системи доцільно призначати додатковий прийом мінеральної води (50–100 мл) через 30–40 хв після їжі. За наявності послаблення випорожнень прийом води починають з 50 мл 2 рази на день, виключаючи ранковий прийом води, при добрій переносимості поступово збільшують дозу до 180–300 мл 3 рази на день. Тривалість лікування становить 21–30 днів. Пляшкові води попередньо дегазують.

5. Найбільш ефективним є використання природних та преформованих фізичних чинників у курортних умовах, оскільки поряд із використанням мінеральних вод, бішофітотерапії, на курорті можливе суворе дотримання дієтичних рекомендацій, режиму дозованих фізичних навантажень, тобто комплексу тих заходів, які нададуть відповідного поштовху до зміни харчової поведінки та метаболічних процесів у організмі пацієнта, механізмів саногенетичної регуляції та дозволять хворому надалі їх дотримуватися.

6. Оскільки досягнуті безпосередні результати при дотриманні всіх лікарських рекомендацій за результатами наших досліджень тривають від 6 до 12 міс., можна рекомендувати повторне курсове вживання МВ або бішофіту або їхнє послідовне використання (залежно від клінічних та метаболічних розладів) 1–2 рази на рік.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адипонектин и показатели метаболизма глюкозы и липидов на разных клинико-морфологических стадиях неалкогольной жировой болезни печени у больных абдоминальным ожирением / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина, Е. В. Ершова и др. *Терапевтический архив*. 2014. № 10. С. 27–32.

2. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д. А. Танянский, Э. М. Фирова, Л. В. Шатилина, А. Д. Денисенко. *Кардиология*. 2008. № 12. С. 20–25.

3. Аксентийчук Х. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, фактори ризику, методи неінвазивної діагностики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львів, 2013. 20 с.

4. Алехин С. М., Сомова М. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: новые возможности комбинированной терапии. *Фарматека*. 2013. № 10. С. 43–47.

5. Андреев В. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017. № 2. С. 45–47.

6. Антиоксидантно-прооксидантний статус у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу у динаміці комплексного патогенетичного лікування / І. М. Скрипник, Г. С. Маслова, О. Д. Гавловський, Л. Ю. Мандрика. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Вип. 3, Т. 1 (102). С. 211–215.

7. Антонюк М. В., Иванова И. Л. Антиатерогенные свойства различных типов углекислых минеральных вод при их внутреннем применении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002. № 1. С. 20–23.

8. Антонюк М. В., Иванова И. Л., Хасина Э. И. Влияние внутреннего приема углекислых минеральных вод на обмен липидов и углеводов при

развитии экспериментального ожирения. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1996. № 1. С. 23–25.

9. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 45 с.

10. Аюшнева С. Ц., Ковалева Л. П., Раднаева И. Э. Экспериментальное обоснование применения минеральной воды «Аршан» и фитосбора «Полигепафит» у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2010. № 3 (73). С. 198–201.

11. Бабак О. Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 4 (54). С. 8–16.

12. Бабак О. Я. Проблема фиброгенеза неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2007. № 4 (36). С. 4–10.

13. Бабак О. Я., Андреева А. О. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу та ожиріння. *Український терапевтичний журнал*. 2013. № 1. С. 63–67.

14. Бабак О. Я., Клименко Н. Н. Физиологическая и патофизиологическая роль адипонектина в комплексном регулировании обмена веществ и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 94–100.

15. Бабак О. Я., Колесникова Е. В. Цирроз печени и его осложнения. К., 2011. 576 с.

16. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Дубров К. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – «аккорд метаболических нарушений». *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 5–11.

17. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Кравченко Н. А. Модулирующая роль адипоцитокинов в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 2. С. 84–91.

18. Бабак О. Я., Колесникова Е. В., Сытник К. А. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 3 (71). С. 103–108.

19. Бабак О. Я., Лапшина Е. А. Лечебная тактика у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с учетом уровня цитокератина-18 в плазме крови. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2 (88). С. 15–21.

20. Бабак О. Я., Лапшина Е. А., Черняк А. М. Комплексне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки: досвід застосування гепатопротекторів. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 2 (100). С. 32–36.

21. Бабичева О. О. Вплив дисбалансу амінокислот та біоелементного обміну на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки при поєднанні з цукровим діабетом 2 типу: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2012. 24 с.

22. Багиров Р. Н. Клинико-инструментальная характеристика взаимосвязи маркеров эндотелиальной дисфункции и холестерина желчного пузыря у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тюмень, 2012. 16 с.

23. Балуква Е. В., Успенский Ю. П. Место пробиотиков в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Русский медицинский журнал*. 2012. № 15. С. 788.

24. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии*. 2010. № 1. С. 3–10.

25. Башта Г. В., Ткачук С. О., Лаповець Л. Є. Особливості ліпідного обміну у хворих на ішемічну хворобу серця і супутню неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вісник біології та медицини*. 2013. Вип. 4, Т. 2 (105). С. 70–73.

26. Березин А. Е. Комбинированные препараты калия и магния в терапии больных с высоким кардиоваскулярным риском. *Український медичний часопис*. 2015. № 1. С. 40–44.

27. Бивалькевич Н. В., Денисенко Ю. К., Новгородцева Т. П. Методические подходы к экспериментальному моделированию неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 4. С. 39–45.

28. Ботвинева Л. А., Мельникова Л. Н., Самсонова Н. А. Современные представления о патогенезе метаболического синдрома. *Курортная медицина*. 2014. № 1. С. 89–95.

29. Ботвинева Л. А., Самсонова Н. А., Купцова Е. Н. Обоснование перспективности лечения и профилактики метаболического синдрома курортными факторами. *Курортная медицина*. 2015. № 2. С. 73–75.

30. Братусь В. В., Талаева Т. В., Шумаков В. А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты. К.: Четверта хвиля, 2009. 419 с.

31. Буеверов А. О. Многоликий стеатогепатит. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 3. С. 3–9.

32. Буеверов А. О., Богомолов П. О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012. № 5. С. 12–19.

33. Вериги Н. С., Улащик В. С. Гепатотропное действие содержащей гуминовые кислоты хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (экспериментальное исследование). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015. № 1. С. 37–42.

34. Висцеральное ожирение как предиктор атерогенеза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Д. Фадеенко, Т. А. Соломенцева, К. А. Сытник и др. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2 (82). С. 22–27.

35. Використання мінеральних розведених вод свердловини № 3-К у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні. *Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин: монографія* / К. Д. Бабов, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна та ін.; за ред. К. Д. Бабова, О. М. Нікіпелової, І. М. Токаря. Дрогобич: Коло, 2012. С. 78–109.

36. Відновлювальне лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з внутрішнім застосуванням водного розчину бішофіту Полтавського родовища / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна. *Інформаційний лист № 146–2015*. К., 2015. 4 с.

37. Влияние краткосрочной терапии розувастатином на показатели липидного обмена у больных ИБС / Ф. Н. Чавдар, Ю. В. Ковалева, А. П. Маслов и др. *Фарматека*. 2014. № 16. С. 43–46.

38. Влияние магния оротата на липидный обмен у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / П. Г. Кравчун, С. А. Крапивко, П. П. Кравчун, О. И. Кадыкова. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 2. С. 12–16.

39. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013. № 1. С. 37–51.

40. Влияние хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды Рычал-су на некоторые физиологические и биохимические показатели печени крыс с экспериментальным токсическим гепатитом / И. Ш. Эмирбеков, Ю. А. Огурцов, В. А. Макаров, С. А. Реккандт. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2001. № 5. С. 24–26.

41. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) в гиполлипидемической терапии / М. Б. Щербинина, Н. Я. Доценко, Л. В. Герасименко и др. *Therapia*. 2011. № 7/8 (60). С. 108–111.

42. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *Русский медицинский журнал*. 2017. № 2. С. 68–79.
43. Вовк Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам. *Медицинский совет*. 2013. № 10. С. 46–51.
44. Гастроэнтерология и гепатология / под ред. А. В. Калинина, А. Ф. Логинова, А. И. Хазанова. М.: МедПресс-Информ, 2013. 848 с.
45. Гастроэнтерология: национальное руководство / под ред. В. Т. Ивашкина, Т. Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.
46. Гепатиты. Рациональная диагностика и терапия / под ред. М. Фукса. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2010. 240 с.
47. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. Ю. А. Данилова; под ред. Н. Е. Бузикашвили, Д. В. Самойлова. М.: Практика, 1999. 460 с.
48. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике. Изд. 3-е. Одесса: Экология, 2005. 608 с.
49. Гриневич В. Б., Сас Е. И. Физиологические эффекты желчных кислот. *Русский медицинский журнал*. 2017. № 2. С. 87–91.
50. Грищенко Е. Б. Методы коррекции дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2011. № 1. С. 42–45.
51. Гургенян С. В., Ватихян С. Х., Зелвеян П. А. Патологические аспекты артериальной гипертензии при метаболическом синдроме. *Терапевтический архив*. 2014. № 8. С. 128–132.
52. Действие сульфатной минеральной воды при общем радиационном облучении в эксперименте / Ю. Н. Королев, Л. Н. Панова, Л. А. Никулина, Н. З. Загорская. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1996. № 1. С. 25–28.

53. Драгомирецька Н. В. Рання курортна реабілітація та відновлювальне лікування в гастроентерології: монографія. Одеса: ОРІДУ НАДУ, 2007. 176 с.

54. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Динаміка ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом немедикаментозної терапії. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2017. № 2. С. 114. (Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини: наук.-практ. конф. Харків, 2–3 жовтня 2017 р.: матеріали)

55. Драгомирецька Н. В. Заболотна І. Б. Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральної розведеної води свр. № 3-К с. Горішне Стрийського району Львівської області. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2012. № 2 (70). С. 47.

56. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Роль внутрішнього застосування мінеральної води курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин*: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Моршин, 27–28 вересня 2018 р.: зб. тез. Моршин, 2018. С. 24–25.

57. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 110868 Україна. № u 2016 03688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20.

58. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 91733 Україна. № u 2014 02125; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.07.2014 р., Бюл. № 13.

59. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, коморбідної з серцево-судинними

захворюваннями: пат. 113417 Україна. № у 2016 07837; заявл. 15.07.2016; опубл. 25.01.2017 р., Бюл. № 2.

60. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання гідрокарбонатних мінеральних вод в лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Природні читання 2017: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Чернівці, 18–21 травня, 2017 р.: матеріали. Чернівці, 2017. С. 97.

61. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: 10-та ювілейна південно-українська наук.-практ. конф.* Одеса, 9 квітня 2015 р. Одеса: ОНМедУ, 2015. С. 65–66.

62. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерология/Gastroenterology*. 2014. № 2 (52). С. 42–45.

63. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Перспективы применения природных лечебных факторов у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Медицинская реабилитация, курортология и физиотерапия*. 2017. № 1/2 (89/90). С. 65. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 26–27 травня 2016 р.)

64. Драгомирецькая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Эффективность различных методик бишофитотерапии в немедикаментозном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени: збірник наукових праць НМАПО ім. П. Л. Шупика. К., 2014. С. 94–101.

65. Драгомирецькая Н. В., Малыхина Т. И., Заболотная И. Б. Скрытые нарушения углеводного обмена у больных с патологией органов пищеварения и их коррекция минеральными водами. *Сучасні аспекти*

курортології та відновлювального лікування: матеріали наук.-практ. конф. Хмільник, 6–7 трав. 2003 р. Хмільник, 2003. С. 49–50.

66. Драпкина О. М. Ренин-ангиотензин-альдостероновою системою та фіброз: гепатокардіальні зв'язи. *Ліки України*. 2012. № 5 (161). С. 56–60.

67. Драпкина О. М., Авилова А. Г. Статини та неалкогольна жирова хвороба печінки. *Атеросклероз та дисліпідемії*. 2014. № 1. С. 31–35.

68. Драпкина О. М., Буеверова Е. Л., Івашкин В. Т. Атерогенна дисліпідемія та печінка. *Атеросклероз та дисліпідемії*. 2010. № 1. С. 25–29.

69. Драпкина О. М., Гегенава Б. Б. Дефіцит магнію в кардіології. *Терапевтичний архів*. 2012. № 12. С. 104–106.

70. Драпкина О. М., Деева Т. А., Івашкин В. Т. Оцінка ендотеліальної дисфункції та ступеня апоптозу у пацієнтів з метаболічним синдромом та неалкогольною жирова хвороба печінки. *Терапевтичний архів*. 2015. № 5. С. 76–83.

71. Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Неалкогольна жирова хвороба печінки та серцево-судинний ризик: вплив жіночого статі. *Фармація*. 2010. № 15. С. 28–33.

72. Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Івашкин В. Т. Мікрофлора кишечника та ожиріння. *Російські медичні новини*. 2014. Т. 19, № 2. С. 12–16.

73. Драпкина О. М., Івашкин В. Т. Епідеміологічні особливості неалкогольною жирова хвороба печінки в Росії (Результати відкритого багатокітного проспективного дослідження – спостереження DIREG L 01903). *Російський журнал гастроентерології, гепатології, колопроктології*. 2014. № 4. С. 32–38.

74. Драпкина О. М., Смирин В. І., Івашкин В. Т. Неалкогольна жирова хвороба печінки – сучасний погляд на проблему. *Лікувальний лікар*. 2010. № 5. С. 52–54.

75. Драпкина О. М., Шифрина Ю. О. Некоторые молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Артериальная гипертензия*. 2010. Т. 16, № 5. С. 436–440.

76. Драпкина О. М., Яфарова С. С. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Т. 13, № 5. С. 14–18.

77. Денесюк В. І., Мороз В. О., Денесюк О. В. Аритмії та блокади серця: 30-річний науково-практичний досвід вивчення порушень ритму серця з урахуванням рекомендацій доказової медицини: практичне керівництво. К.: Центр ДЗК, 2017. 560 с.

78. ДСТУ ISO 5479:2009 Статистичне опрацювання даних. Критерії відхилення від нормального розподілу (ISO 5479:1997, IDT).

79. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща та ін. *Art of medicine*. 2018. № 3 (7). С. 186–189.

80. Елизаров А. Н., Разумов А. Н., Фролков В. А. Немедикаментозная коррекция метаболических нарушений при абдоминальном ожирении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2007. № 1. С. 21–23.

81. Ефективність внутрішнього застосування мінеральної розведеної води свр. № 3-к Нинівського родовища у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа та ін. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2015. № 1. С. 41–44.

82. Ефективність внутрішнього курсового прийому водного розчину «Полтавський бішофіт» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2014. № 2. С. 23–25.

83. Ефективність внутрішнього прийому розчину Полтавського бішофіту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування* / К. Д. Бабов, С. Г. Гуца, О. М. Нікіпелова та ін. Одеса: ПОЛІГРАФ, 2018. С. 84–89.

84. Ефективність реабілітаційного лікування хворих на цукровий діабет 2 типу та його вплив на показники ліпідного спектру крові і функціональний стан печінки / В. Г. Міщук, А. В. Міщук, С. Г. Диба та ін. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 1. С. 23–27.

85. Ефименко Н. В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. *Курортная медицина*. 2015. № 3. С. 2–7.

86. Жилина А. А. Клинические и патогенетические особенности различных форм неалкогольной жировой болезни печени: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чита, 2012. 18 с.

87. Журавлева Л. В., Лахно О. В., Цивенко О. И. Опыт применения пробиотиков при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 6 (80). С. 105–112.

88. Журавлева Л. В., Огнева Е. В. Адипокины и функция печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени, сахарным диабетом 2 типа и при их сочетании. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. Т. 108, № 8. С. 21–26.

89. Журавлева Л. В., Огнева Е. В. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом 2 типа: место адипокинов. *Особливості захворювань внутрішніх органів в осіб молодого віку, ревматології та клінічної фармакології: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 90-річчю ХМАПО та 50-річчю кафедри терапії*. Харків, 26 вересня 2013 р. Харків, 2013. С. 7–14.

90. Заболотна І. Б. Ефективність мінеральних вод у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. Ресурси природних вод

Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання): матер. 17-ї міжнар. наук.-практ. конф.: збірник наукових статей. Львів, 2018. С. 206–209.

91. Заболотна І. Б. Нові можливості немедикаментозного лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6. С. 58–65.

92. Заболотная И. Б. Новые возможности коррекции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2015. № 5. С. 20–25.

93. Заболотная И. Б. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием гидрокарбонатных минеральных вод. *Здравоохранение (Healthcare)*. 2017. № 12. С. 50–55.

94. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 484–492.

95. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Містобудівне планування і управління прибережними територіями*: матер. міжнар. наук.-практ. конф. смт. Сергіївка, Одеська обл., 12–13 жовтня 2017. Сергіївка, 2017. С. 27–28.

96. Заболотна І. Б. Обґрунтування можливості застосування сульфатних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 32–35.

97. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

98. Заболотная И. Б. Роль минеральных вод в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Modern Science Praha. – (Czech Republic)*. 2018. № 2. P. 98–105.

99. Заболотна І. Б., Гуша С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *XVII чтения им. В. В. Подвысоцкого: бюллетень материалов научной конференции*. Одесса, 24–25 мая 2018 года. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91.

100. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84.

101. Зайченко О. Е. Терапевтические мишени при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 1 (75). С. 130–137.

102. Застосування гідрокарбонатних натрієвих вод різної мінералізації в лікуванні хворих з поєднаною патологією внутрішніх органів / П. П. Ганинець, М. М. Данилаш, О. В. Сарканич, Ю. В. Макара. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2015. № 3/4. С. 51–54.

103. Звенигородская Л. А. Клинико-функциональные и морфологические изменения в печени у больных с метаболическим синдромом. *Consilium Medicum*. 2007. № 2. С. 3–10.

104. Звенигородская Л. А. Органы пищеварения и атеросклероз. М.: ИДМЕДПРАКТИКА-М, 2011. С. 149–176.

105. Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А. Гиполипидемическая терапия у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Справочник поликлинического врача*. 2010. № 3. С. 7–12.

106. Звенигородская Л. А., Нилова Т. В. Оксид азота как маркер воспаления при стеатогепатите у больных с метаболическим синдромом. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 2. С. 47–49.

107. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита. Терапевтический подход. *Эффективная фармакотерапия*. 2011. № 2. С. 2–9.

108. Значение билиарной дисфункции в развитии неалкогольной жировой болезни печени у лиц пожилого возраста / М. Е. Дорофеев, Е. Д. Ли, О. О. Кузнецов и др. *Клиническая геронтология*. 2012. № 1/2. С. 23–26.

109. Золотарева Т. А. Некоторые аспекты механизма действия минеральных вод при внутреннем их применении. Актуальні проблеми застосування мінеральних вод у медичній практиці: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Трускавець – Моршин, 2001 р. К., 2001. С. 45–48.

110. Золотарева Т. А., Бабов К. Д. Медицинская реабилитация. К.: КИМ, 2012. 496 с.

111. Золотарева Т. А., Павлова Е. С. Внутреннее применение бишофита как магнийсодержащего природного минерала. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2010. № 1. С. 24–27.

112. Ивашкин В. Т., Буеверов А. О. Адипонектин – важнейшее звено патогенеза и мишень терапевтического воздействия при неалкогольной жировой болезни печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 5. С. 3–13.

113. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Корнеева О. Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: ООО «Издательство “Медицинское информационное агентство”», 2011. 220 с.

114. Иежица И. Н. Фундаментальные аспекты создания на основе минерала бишофит магнийсодержащих лекарственных средств: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Волгоград, 2008. 45 с.

115. Изменение структурно-функционального состояния печени у крыс с гепатитом под влиянием маломинерализованной минеральной воды с

повышенным содержанием гуминовых кислот / Н. С. Вериге, Е. Л. Рыжковская, Т. Е. Кузнецова, В. С. Улащик. *Acta Balneologica*. 2012. № 130 (4). С. 261–266.

116. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. № 2. С. 12–15.

117. Катюхин О. В. Бішофіт Полтавський в фізіотерапії холестатичних захворювань жовчних шляхів. *XI Конгрес Світової федерації українських лікарських товариств*. Полтава, 28–30 серпня 2006 р.: тези доп. Полтава, 2006. С. 345–346.

118. Катюхин О. В. Полтавский бишофит в лечении заболеваний внутренних органов (обзор). *Лекарства – человеку*. 2001. Т. XV, № 1/2. С. 242–249.

119. Катюхин О. В. Природный минерал бишофит в бальнеологии, курортологии и физиотерапии. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2006 № 2. С. 98.

120. Катюхин О. В. Полтавский бишофит в физиотерапии и реабилитации кардиологических заболеваний. *Нові напрямки профілактики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії: матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів*. К., 2001. С. 140.

121. Катюхин О. В., Денисюк В. І. Бішофіт Полтавський та ліпідзв'язуюча емульсія у хворих на ІХС з холестатичною патологією жовчних шляхів. *Вісник Вінницького державного медичного університету*. 2003. № 1. С. 66–67.

122. Катюхин О. В., Мякинкова Л. А. Полтавский бишофит: свойства и возможности применения в физиотерапии и медицинской реабилитации. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2002. № 3. С. 34–36.

123. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике / В. Б. Гриневич, Ю. П. Успенский, В. М. Добрынин и др. СПб., 2003. 36 с.

124. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. № 2. С. 24–42.

125. Кобиляк Н. М., Динник О. Б., Кириєнко Д. В. Сучасні підходи до діагностики та скринінгу метаболічних порушень у хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 5 (69). С. 89–99.

126. Козлова В. В. Механизмы лечебно-профилактического действия нативных и модифицированных наночастицами серебра минеральных вод при токсико-химическом поражении печени: автореф. дис. ... д-ра биол. наук М., 2017. 26 с.

127. Колесникова Е. В. Клинические дилеммы алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 3. (95). С. 30–41.

128. Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и артериальная гипертензия: чего мы достигли в понимании проблемы. *Український медичний часопис*. 2014. № 3. С. 28–34.

129. Колесникова Е. В. Роль полиморфного гена ADIPOR2 в развитии неалкогольной жировой болезни печени. *Український терапевтичний журнал*. 2012. № 2. С. 26–31.

130. Колесникова Е. В. Современный пациент с заболеваниями печени и патологией сердечно-сосудистой системы: какой выбор сделать? *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 2 (76). С. 85–94.

131. Колесникова Е. В. Статины и урсодезоксихолевая кислота: терапевтические возможности при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2010. № 5 (55). С. 103–108.

132. Колесникова О. В. Кишкова мікробіота і метаболічний синдром: що їх об'єднує? *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2 (88). С. 47–51.

133. Колесникова О. В. Роль кишкової мікробіоти в розвитку метаболічних порушень. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 2 (100). С. 37–46.

134. Колеснікова О. В., Дубров К. Ю., Крахмалова Е. О. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 3. С. 81–86.

135. Колесникова Е. В., Куринная Е. Г. Влияние стеатоза печени на выраженность дислипидемии. *Український терапевтичний журнал*. 2012. № 1. С. 14–20.

136. Колеснікова Л. Д. Застосування бішофіту при лікуванні гіпертонічної хвороби: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 1996. 16 с.

137. Комшилова К. А., Трошина Е. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. *Ожирение и метаболизм*. 2015. Т. 12, № 2. С. 35–39.

138. Королев Ю. Н., Гениатулина М. С., Никулина Л. А. Развитие внутриклеточных структурно-адаптационных процессов при применении питьевых минеральных вод. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2007. № 5. С. 29–32.

139. Королюк О. Я., Радченко О. М. Стеатоз печінки у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями вуглеводного обміну. *Гепатологія*. 2013. № 3. С. 58–64.

140. Корпачев В. В., Гурина Н. М. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротата. *Международный эндокринологический журнал*. 2007. № 2 (8). С. 25–32.

141. Коррекция скрытых нарушений углеводного обмена минеральными водами у больных с патологией органов пищеварения / Н. В. Драгомирецкая, Г. Ф. Бондарчук, Т. И. Малыхина, И. Б. Заболотная. *Лікувальні фізичні*

чинники та здоров'я людини: наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Одеса, 28–29 травня 2003 р. Одеса, 2003. С. 179–180.

142. Костюкевич О. И. Артериальная гипертензия и болезни печени: в поисках компромисса. *Русский медицинский журнал*. 2011. № 5. С. 338–342.

143. Кравченко Н. А., Клименко Н. Н. Механизмы развития кардиометаболического синдрома при ожирении. *Проблемы эндокринной патологии*. 2012. № 1. С. 83–94.

144. Крашеница Г. М., Ботвинова Л. А. Динамика гликогемеостаза у больных инсулинзависимым сахарным диабетом под влиянием приема минеральных вод. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1992. № 3. С. 21–24.

145. Кузнецов Б. Г. Актуальные вопросы изучения эндокринных механизмов действия минеральных вод в аспектах курортной гастроэнтерологии. *Санаторно-курортное лечение больных заболеваниями органов пищеварения: тезисы докладов Всесоюзной научно-практической конференции*. Моршин, 1986. С. 14–17.

146. Кузнецов Б. Г. Гастроэнтеропанкреатическая эндокринная система и ее роль в механизме действия питьевых минеральных вод. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1981. № 3. С. 63–66.

147. Куимов А. Д., Кривошеев А. Б., Хавин П. П. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2007. № 5. С. 17–20.

148. Куликов А. Г., Воронина Д. М. Питьевые минеральные воды в лечении и реабилитации. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2017. № 3. С. 116–120.

149. Лазебник Л. Б., Дроздов В. Н., Барышников Е. Н. Роль NO в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005. № 2. С. 4–11.

150. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2001. 408 с.

151. Леончук А. Л., Меркулова Г. А. Коррекция дислипидемии у больных ишемической болезнью сердца на санаторно-курортном лечении. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. № 4. С. 8–9.

152. Магнійвмісні препарати: фармакологічні властивості, застосування / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, Н. А. Горчакова та ін. Запоріжжя; Київ: Вид-во ЗДМУ, 2007. 124 с.

153. Маев И. В., Андреев Д. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы, медикаментозная коррекция. *Consilium medicum*. 2012. № 2. С. 36–39.

154. Маевская Е. А., Кучерявый Ю. А., Маев И. В. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2014. № 8. С. 14–20.

155. Малышев П. П., Иванова К. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты диагностики и лечения. *Гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 32–46.

156. Материалы международного конгресса по изучению заболеваний печени Европейской ассоциации по изучению печени / Н. В. Харченко, Г. Д. Фадееенко, И. Н. Скрипник, Е. Г. Куринная. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 3 (77). С. 107–112.

157. Медико-біологічна оцінка якості та цінності підземних вод свердловини № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, П. П. Ганинець та ін. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2012. № 1 (69). С. 59.

158. Медико-біологічна оцінка якості та цінності розведеного розчину природного мінералу бішофіт свердловини № 1 Затуринського родовища,

м. Полтава / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Т. І. Малихіна та ін. *Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія*. 2014. № 3. С 59–62.

159. Мельниченко Г. А., Елисеєва А. Ю., Маєвська М. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. № 2. С. 45–53.

160. Местная терапия бишофитом: монография / под ред. А. А. Спасова. Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын»», 2003. 160 с.

161. Метаанализ клинических исследований воздействия оротата магния на сердечно-сосудистую систему / И. Ю. Торшин, О. А. Громова, А. Г. Калачева и др. *Терапевтический архив*. 2015. № 6. С. 88–97.

162. Методичні рекомендації: Диференційоване застосування бішофіту у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / уклад.: Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. К., 2015. 20 с.

163. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе / Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова, З. В. Мецаева и др. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. № 1. С. 17–20.

164. Минушкин О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы. *Лечащий врач*. 2012. № 2. С. 45–49.

165. Мінеральні води Закарпаття. Питне лікувальне використання / за ред. М. В. Лободи, Л. П. Киртич. Ужгород: ІВА, 1997. 174 с.

166. Мінеральні води України / за ред. Е. О. Колесника, К. Д. Бабова. К.: Купріянова, 2005. 576 с.

167. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа / Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян, Н. В. Шинкин и др. *Медицинский совет*. 2017. № 20. С. 20–25.

168. Мищенко Т. В. Типы и гормоны пищевого поведения у больных с абдоминальным ожирением: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.

169. Модифікація способу життя шляхом корекції харчової поведінки у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки / А. С. Свінцицький, Г. А. Соловйова, Н. В. Динник та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2 (94). С. 23–28.

170. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, Н. О. Шевченко. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 6. С. 31–36.

171. Найдьонова О. В. Застосування внутрішнього прийому мінеральної води Поляна Квасова у комплексному відновлювальному лікуванні хворих на метаболічний синдром на амбулаторному етапі: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2011. 20 с.

172. Наказ Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». *Офіційний вісник України* від 06.04.2012. 2012. № 24, стор. 82, стаття 942, код акту 60909/2012.

173. Наказ МОЗ України № 692 від 28.09.2009 р. «Про затвердження методичних рекомендацій з методів досліджень біологічної дії природних лікувальних ресурсів та преформованих лікувальних засобів». URL: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20090928_692.html

174. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними: монографія / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, Н. Є. Болдирева та ін. К.: Інтерсервіс, 2017. 182 с.

175. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова, И. А. Тыщенко. *Вестник ВолгГМУ*. 2016. № 2 (58). С. 8–14.

176. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика и лечение / С. Н. Мехтиев, В. Б. Гриневич, Ю. А. Кравчук, А. В. Бращенко. *Лечащий врач*. 2008. № 2. С. 43–47.

177. Неалкогольная жировая болезнь печени при дислипидемии и инсулинорезистентности: сходство и различия; дифференцированный подход к терапии / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, Е. Г. Егорова и др. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 8. С. 4–11.

178. Неалкогольный стеатогепатит: диагностика и лечение, основанные на факторах риска / М. М. Северова, Т. Н. Лопаткина, А. В. Русских и др. *Фарматека*. 2011. № 2. С. 50–56.

179. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России / О. А. Громова, А. Г. Калачева, И. Ю. Торшин и др. *Фарматека*. 2013. № 259 (6). С. 116–129.

180. Неінвазивна діагностика ступеня стеатозу та фіброзу печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки / А. С. Свінціцький, Г. А. Соловйова, Н. В. Динник та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2. (88). С. 106–113.

181. Нелекарственная коррекция липидного обмена / В. К. Фролков, В. В. Шекемов, Э. В. Алейникова, И. В. Колесникова. *Курортная медицина*. 2014. № 1. С. 67–70.

182. Несен А. О. Хронічні неінфекційні захворювання: акцент на коморбідність і підвищений кардіоваскулярний ризик. *Український терапевтичний журнал*. 2014. № 2. С. 26–32.

183. Нові можливості немедикаментозної корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко. *Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи: матеріали IV науково-практичної конференції з міжнародною участю, 8–9 жовтня 2014 р., Санаторій «Медобори» (м. Тернопіль). Тернопіль, 2014. С. 45–46.*

184. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени / В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, Ю. Л. Тонких, А. В. Васютин. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016. № 4. С. 34–38.

185. Новые находки в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / А. В. Курская, Т. И. Трошина, Л. В. Чеснокова и др. *Медицинская наука и образование Урала*. 2012. № 3. С. 185–189.

186. Новые подходы к лечению больных с метаболическим синдромом / Е. Н. Чалая, А. М. Шатров, А. Н. Елизаров, М. Г. Естенкова. *Курортная медицина*. 2015. № 3. С. 29–34.

187. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, Ю. А. Кравчук и др. *Русский медицинский журнал*. 2011. № 5. С. 293–298.

188. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени / О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева, Е. М. Чернова, И. Р. Попова. *Российские медицинские вести*. 2012. Т. 17, № 3. С. 19–24.

189. Онучина Е. В., Рожанский А. А., Пошкайте И. А. Гепатотоксичность статинов: миф или реальность. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014. № 4. С. 25–29.

190. Основи курортології: посібник для студентів та лікарів / за ред. М. В. Лободи, Е. О. Колесника. К.: Купріянова О. О., 2003. 512 с.

191. Особенности биологического действия минеральных вод различной минерализации / К. Д. Бабов, Т. А. Золотарева, Б. А. Насибуллин и др. К.: КИМ, 2009. 60 с.

192. Особенности нарушений углеводного обмена у больных с патологией органов пищеварения / Н. В. Драгомирецкая, И. Б. Заболотная, Т. И. Малыхина, Г. Ф. Бондарчук. *Гастроэнтерология: міжвід. зб. Дніпропетровськ*, 2003. Вип. 34. С. 95–101.

193. Особливості вуглеводного та ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки залежно від ступеня

кардіоваскулярного ризику / О. В. Колеснікова, О. Я. Бабак, Т. А. Соломенцева та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 6. (74). С. 11–15.

194. Особливості клінічної симптоматики та стану вісцеральної жирової тканини у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі метаболічного синдрому / Г. Д. Фадеєнко, І. Е. Кушнір, В. М. Чернова та ін. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 2 (100). С. 10–16.

195. Особливості молекулярних механізмів розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки / А. А. Чумак, Л. М. Овсяннікова, А. В. Кубашко та ін. *Український медичний часопис*. 2013. № 6. С. 33–40.

196. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом / Е. А. Маевская, И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый и др. *Лечащий врач*. 2016. № 4. С. 22–26.

197. Панчук М. С. Неалкогольная жировая болезнь печени и заболевания сердечно-сосудистой системы. *Consilium medicum*. 2012. № 10. С. 122–125.

198. Патогенетическая роль кишечной микробиоты при заболеваниях печени / С. М. Ткач, А. Э. Дорофеев, Т. Л. Чеверда, Л. М. Купчик. *Український медичний часопис*. 2015. № 5 (109). С. 48–54.

199. Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активних засобів при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаній з хронічним некалькульозним холециститом / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадеєнко, В. М. Фролов, О. В. Круглова. *Український терапевтичний журнал*. 2012. № 1. С. 6–13.

200. Патогенетичні механізми глюкозо-інсулінової регуляції у хворих на ішемічну хворобу серця з порушеннями вуглеводного обміну / О. Я. Королюк, О. М. Радченко, Л. О. Горбач, М. О. Горбач. *Медична гідрологія та реабілітація*. 2010. Т. 8, № 1. С. 75–85.

201. Пациент с НАЖБП: алгоритм диагностики и лечения / В. В. Цуканов, О. С. Амельчугова, А. В. Васютин и др. *Фарматека*. 2013. № 18. С. 102–104.

202. Передерий В. Г., Ткач С. М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. Винница: СПД Каштелянов А. И., 2011. 776 с.

203. Півторак К. В. Стан ліпідного, вуглеводного обмінів та функції серцево-судинної системи хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з надлишковою масою тіла та ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), № 3. С. 158–160.

204. Питьевые минеральные воды и диета с повышенным содержанием пищевых волокон в лечении больных сахарным диабетом 2 типа / Л. А. Ботвинева, Е. Н. Никитин, Л. Н. Мельникова, Е. А. Акаева. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2010. № 2. С. 13–16.

205. Плотникова Е. Ю., Краснов О. А. Связь микробного пейзажа кишечника с метаболическим синдромом. *Фарматека*. 2015. № 15 (308). С. 11–20.

206. Подымова С. Д. Болезни печени: руководство. М.: Медицина, 2005. 768 с.

207. Показники синдрому ендогенної «метаболическої» інтоксикації у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, при застосуванні комбінованої терапії / О. Я. Бабак, Г. Д. Фадєєнко, В. М. Фролов, О. В. Круглова. *Сучасна гастроентерологія*. 2012. № 1. (63). С. 19–24.

208. Полунина Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. *Consilium medicum*. 2012. № 2. С. 5–9.

209. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. *Consilium medicum*. 2012. № 1. С. 35–40.

210. Полушина Н. Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1991. № 6. С. 26–29.

211. Полушина Н. Д. Влияние минеральной воды на продукцию серотонина и инсулина (экспериментальное исследование). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1998. № 4. С. 9–10.

212. Полушина Н. Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальных язв при действии питьевых минеральных вод: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пятигорск, 1993. 40 с.

213. Полушина Н. Д., Ботвинева Л. А., Фролков В. К. Изменение чувствительности тканей к инсулину под воздействием питьевых минеральных вод (клинико-экспериментальные исследования). *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 1998. № 6. С. 21–24.

214. Полушина Н. Д., Найденов С. П., Кожевников С. А. Эффекты сочетанного применения сульфатно-хлоридной, натриевой минеральной воды и каптоприла при экспериментальном атеросклерозе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2002. № 1. С. 24–27.

215. Пономаренко Г. Н., Обрезан А. Г. Физиотерапия заболеваний печени и желчевыводящих путей. *Физиотерапевт*. 2007. № 4. С. 55–65.

216. Посібник з методів досліджень природних та преформованих лікувальних засобів: мінеральні природні лікувально-столові та лікувальні води, напої на їхній основі; штучно-мінералізовані води; полоїди, розсоли, глини, воски та препарати на їхній основі / Мін-во охорони здоров'я України; УкрНДІ МР та К; Н. О. Алексеєнко, О. С. Павлова, Б. А. Насібуллін, А. С. Ручкіна. Одеса, 2002. Ч. 3. Експериментальні та доклінічні дослідження. 2002. 120 с.

217. Постоева А. В., Дворяшина И. В. Роль инсулина, лептина и адипонектина в формировании структурно-функциональных изменений миокарда при ожирении и их динамика на фоне снижения массы тела. *Ожирение и метаболизм*. 2015. № 12 (2). С. 10–13.

218. Пребиотическая коррекция микробно-тканевого комплекса кишечника как базовая составляющая современной патогенетической терапии метаболического синдрома и ассоциированных кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний: учебно-методическое пособие / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, В. Е. Кон и др. СПб., 2012. 20 с.

219. Применение гепатопротектора Эслидина в комплексной курортной терапии метаболических поражений печени у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. В. Ефименко, Т. Е. Федорова, Л. А. Ботвинева, М. Х. Ортабаева. *Курортная медицина*. 2015. № 2. С. 98–100.

220. Просоленко К. А. Механизмы участия PPAR α -рецепторов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени и других компонентов метаболического синдрома. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 2 (82). С. 111–118.

221. Просоленко К. О. Динаміка вмісту адипонектину, прозапальних цитокінів та деяких метаболічних показників у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою при використанні комбінованої терапії. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 2 (88). С. 21–28.

222. Просоленко К. О. Особливості діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 4. С. 86–92.

223. Просоленко К. О., Молодан В. І., Ситник К. О. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на стан ниркової функції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 3. (95). С. 18–25.

224. Просоленко К. О. Молодан В. І., Шалімова А. С. Вплив неалкогольної жирової хвороби печінки на кардіогемодинамічні показники та судинні порушення у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. *Сучасна гастроентерологія*. 2018. № 2 (100). С. 25–31.

225. Радченко О. М., Королюк О. Я. Особливості перебігу та лікування ішемічної хвороби серця у хворих з порушенням метаболізму глюкози та

цукровим діабетом. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 6. С. 11–16.

226. Расин М. С., Шаенко З. А. Современные методы коррекции системного воспаления и инсулинорезистентности у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Лікарська справа. Врачебное дело*. 2014. № 3/4. С. 60–64.

227. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015. № 6. С. 31–41.

228. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, В. В. Цуканов, Э. В. Лукичева и др. *Фарматека*. 2011. № 12. С. 12–15.

229. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера, 2002. 312 с.

230. Результаты клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12) / В. Т. Ивашкин, И. Г. Бакулин, П. О. Богомолов и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. № 2. С. 34–43.

231. Результати комплексного відновного лікування із застосуванням мінеральної води «Лужанська № 7» у хворих на хронічний некалькульозний холецистит / М. М. Данилаш, П. П. Ганинець, О. В. Сарканич, Ю. В. Макара. *Сучасна гастроентерологія*. 2014. № 5 (79). С. 44–48.

232. Репс В. Ф. Экспериментальное обоснование лечебно-профилактического применения питьевых минеральных вод при нарушении функции печени: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2001. 40 с.

233. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома / А. М. Шилов, М. В. Мельник, А. О. Осия и др. *Русский медицинский журнал*. 2008. № 21. С. 1439–1452.

234. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков / О. А. Громова, Л. Э. Федотова, Т. Р. Гришина и др. *Педиатрия*. 2014. Т. 93, № 2. С. 123–130.

235. Роль микробно-тканевого комплекса кишечника в развитии хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени / В. Б. Гриневич, Е. И. Сас, О. И. Ефимов и др. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. 2010. Т. 2, № 4. С. 19–24.

236. Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением / Н. Л. Денисов, В. Б. Гриневич, Е. В. Чернецова и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017. № 1. С. 62–71.

237. Роль порушень кишкового мікробіоценозу в розвитку гіперхолестеринемії / Н. В. Харченко, Є. Я. Склярів, Г. А. Анохіна, Х. Б. Аксентійчук. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5 (85). С. 76–82.

238. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Е. Г. Лебедева и др. *Consilium medicum*. 2011. № 1. С. 34–37.

239. Сас Е. И. Состояние и коррекция углеводного обмена у больных неалкогольным стеатогепатозом и стеатогепатитом: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04. СПб., 2007. 243 с.

240. Семиголовский Н. Ю. Дефицит магния как общемедицинская проблема. *Трудный пациент*. 2008. № 7. С. 18–27.

241. Селиверстов П. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины*. 2015. № 1 (21). С. 19–26.

242. Скрыпник И. Н. Оценка терапевтических подходов к лечению неалкогольного стеатогепатита в Украине и его взаимосвязь с факторами риска: результаты открытого мультицентрового проспективного

исследования DIREG_L_04443. *Сучасна гастроентерологія*. 2013. № 2 (70). С. 64–71.

243. Скрипник І. М., Дубровінська Т. В. Оцінка ефективності та безпечності довготривалого лікування аторвастатином у хворих на інфаркт міокарда у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом. *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. Вип. 3, Т. 1 (102). С. 205–209.

244. Симоненко В. Б., Горюцкий В. Н., Дулин П. А. Роль инсулинорезистентности в патогенезе артериальной гипертензии. *Клиническая медицина*. 2014. № 9. С. 27–32.

245. Смирнова Л. А. Фармакодинамические и фармакокинетические свойства минерала бишофит: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 1995. 20 с.

246. Современные аспекты патогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени / Т. А. Трофимчук, Т. Е. Федорова, Н. В. Ефименко, Н. А. Мухотин. *Курортная медицина*. 2017. № 3. С. 107–115.

247. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, Н. П. Волкова, В. Т. Ивашкин. *Терапевтический архив*. 2014. № 10. С. 116–123.

248. Соломенцева Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболические нарушения: что первично? *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6. С. 51–58.

249. Сравнительная эффективность питьевых минеральных вод у больных сахарным диабетом 2 типа в санаторно-курортном лечении / Ю. А. Герасименко, А. И. Бритов, А. П. Чхеидзе, В. Ю. Герасименко. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2006. № 2. С. 29–32.

250. Степанова О. В. Зв'язок між активністю ферментів печінки у хворих з інсулінорезистентністю та ожирінням. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 2. С. 35–39.

251. Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3 (29). С. 4–7.

252. Степура О. Б., Остроумова О. Д. Применение пероральных препаратов магния для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Русский медицинский журнал*. 2010. № 3 (18). С. 109–112.

253. Сысуев Б. Б., Митрофанова И. Ю., Степанова Э. Ф. Перспективы и проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 6. С. 218–221.

254. Танченко О. А. Нарышкина С. В., Сивякова О. Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. № 1. С. 82–86.

255. Титов В. Н. Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома. *Клиническая медицина*. 2014. Т. 92, № 4. С. 20–29.

256. Титов В. Н., Иванова К. В., Малышев П. П. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 11. С. 3–12.

257. Ткач С. М., Дорофеев А. Э. Фармакотерапия синдрома раздраженной кишки в свете последних рекомендаций Американской гастроэнтерологической ассоциации. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 2 (82). С. 61–66.

258. Ткач С. М., Дорофеев А. Э. Эффективность и безопасность препарата «Эслидин» при неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. № 3 (89). С. 91–96.

259. Ткач С. М., Чеверда Т. Л., Казнодий А. В. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной

жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2015. № 5 (85). С. 96–109.

260. Ткаченко Е. И. Парадигма дисбиоза в современной гастроэнтерологии. Роль микробиоты в лечении и профилактике заболеваний в XXI веке. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014. № 5 (105). С. 4–8.

261. Ткаченко Е. В., Варварина Г. Г. Гормоны пищевого поведения в патогенезе метаболического синдрома. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 5. С. 56–59.

262. Ткаченко Н. В. Влияние магния на сосуды при артериальной гипертензии. *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 3 (24). С. 70–73.

263. Ткаченко Н. П. Влияние магния на сосуды. *Рациональная фармакотерапия*. 2012. № 3 (24). С. 70–73.

264. Топурия Д. И., Фролков В. К., Полушина Н. Д. Эндокринные и метаболические эффекты минеральных вод при инсулиннезависимом сахарном диабете. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2005. № 5. С. 5.

265. Традиционные, современные и формирующие представления о механизме действия питьевых лечебных минеральных вод / Н. Н. Богданов, В. В. Мешков, Н. Н. Каладзе, К. Мосхин. *Физиотерапевт*. 2006. № 1. С. 13–24.

266. Трисветова Е. Л. Магний в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012. № 4. С. 545–553.

267. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Неалкогольний стеатогепатит», затверджений Наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р.

268. Урвачева Е. Е., Гринзайд Ю. М. Влияние маломинерализованной сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой минеральной воды Славяновская на метаболизм у крыс с экспериментальным ожирением.

Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2008. № 4. С. 50–51.

269. Фадеевко Г. Д., Гриднев А. Е. Эффективность и безопасность адеметионина при коррекции функции печени у пациентов со стеатогепатитом. Результаты открытого сравнительного постмаркетингового исследования. *Сучасна гастроентерологія.* 2018. № 1 (99). С. 7–15.

270. Фадеевко Г. Д., Колесникова Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме: как лечить? *Сучасна гастроентерологія.* 2009. № 1 (45). С. 55–61.

271. Фадеевко Г. Д., Кравченко Н. А., Виноградова А. М. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита. *Сучасна гастроентерологія.* 2005. № 3 (23). С. 88–95.

272. Фадеевко Г. Д., Кушнир И. Э., Никифорова Я. В. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени: возможности и перспективы. *Сучасна гастроентерологія.* 2017. № 7 (99). С. 79–91.

273. Фадеевко Г. Д., Нікіфорова Я. В. Особливості харчової поведінки хворих на неалкогольний стеатогепатит з надлишковою масою тіла або ожирінням на тлі артеріальної гіпертензії. *Сучасна гастроентерологія.* 2016. № 2 (88). С. 7–14.

274. Фадеевко Г. Д., Чернишов В. А. Коморбідна патологія, що впливає на серцево-судинний ризик у постінфарктних хворих. *Український терапевтичний журнал.* 2014. № 2. С. 10–19.

275. Фадеевко Г. Д., Чернишов В. А. Шляхи оптимізації гіполіпідемічної терапії при коморбідній патології. *Український терапевтичний журнал.* 2012. № 2. С. 123–127.

276. Федорова Т. Е., Ефименко Н. В., Кайсинова А. С. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением минеральных вод эссентукского типа. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2012. № 6. С. 21–23.

277. Физиотерапия и курортология / под ред. В. М. Боголюбова. М.: БИОНОМ, 2008. Книга I. 408 с.
278. Філіпюк А. Л. Вплив стеатогепатозу на перебіг ішемічної хвороби серця у хворих з надвагою та ожирінням. *Вісник проблем біології та медицини*. 2013. Т. 1 (102), Вип. 3. С. 240–243.
279. Фролков В. К., Михайлик О. В. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2014. № 4. С. 11–14.
280. Харченко В. В. Неалкогольный стеатогепатит: клінічні, метаболічні, імунологічні аспекти перебігу, лікування при поєднанні з гіпертонічною хворобою: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харків, 2011. 20 с.
281. Харченко В. В. Стан системи сполучної тканини у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 2. С. 81–84.
282. Чернова В. М. Многофакторность патогезеза неалкогольной жировой болезни печени. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 6 (98). С. 92–102.
283. Чернышов А. В., Сорочинская И. Н. Оптимизация санаторно-курортного лечения больных с метаболическим синдромом. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2012. № 6. С. 12–16.
284. Чернышов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая болезнь почек: механизмы взаимосвязи. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 3 (95). С. 78–83.
285. Чеснокова Л. В., Петров И. М., Медведева И. В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014. № 6. С. 18–24.

286. Чернявська І. В. Оцінка можливості розвитку цукрового діабету при різному рівні серцево-судинного ризику у чоловіків. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. № 5 (69). С. 50–56.

287. Шалаев С. В., Сафиуллина З. М., Михальчук Н. А. Статины и риск возникновения новых случаев сахарного диабета: соотношение риска и пользы. Современные представления о целевых уровнях липидов у пациентов с сахарным диабетом. *Фарматека*. 2014. № 16. С. 43–48.

288. Шевчук В. В., Федів О. І. Зміни оксидантно-протиоксидантного гомеостазу при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом. *Вісник проблем біології і медицини*. 2013. Т. 1 (102), Вип. 3. С. 276–278.

289. Шипулин В. П., Неверовский А. В. Метаболический синдром: состояние проблемы и подходы к терапии. *Сучасна гастроентерологія*. 2017. № 2 (94). С. 61–65.

290. Широкова Е. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы). *Фарматека*. 2017. № 2. С. 25–37.

291. Шифрина Ю. О., Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Молекулярные аспекты инсулинорезистентности. *Российские медицинские вести*. 2012. Т. 17, № 3. С. 13–18.

292. Шоріков Є. І., Шорікова Д. В. Резистентність до інсуліну, її зв'язок з діастолічною дисфункцією лівого шлуночка та еластичністю аорти у хворих з артеріальною гіпертензією. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. Т. 13, № 3. С. 102–107.

293. Шутьпекова Ю. О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012. № 1. С. 45–56.

294. Эссенциальные фосфолипиды в комплексной терапии стеатогепатита смешанного генеза / А. О. Буеверов, В. С. Ешану, М. В.

Маевская и др. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008. № 1. С. 17–22.

295. Эффективность курортной терапии с применением минеральных вод эссентукского типа при лечении метаболических поражений печени у больных сахарным диабетом 2 типа / В. П. Демченко, Н. В. Ефименко, Т. Е. Федорова и др. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013. № 6. С. 50–52.

296. Ягмур В. Б. Неалкогольна жирова хвороба печінки: сучасний погляд на патогенез, діагностику та лікування. *Гастроентерологія*. 2013. № 3. С. 138–147.

297. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference / V. Ratziu, S. Bellentani, H. J. Cortez-Pinto et al. *Hepatology*. 2010. Vol. 53. P. 372–384.

298. Abdelmalek M. F., Diehl A. M. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am*. 2007. Vol. 91. P. 1125–1149.

299. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases / K. J. Gundermann, A. Kuenker, E. Kuntz, M. Drozdzik. *Pharmacol Rep*. 2011. Vol. 63. P. 643–659.

300. Adipocyte fatty acid binding protein levels relate to inflammation and fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / K. Milner, Van der Poorten., A. Xu et al. *Hepatology*. 2009. Vol. 49 (6). P. 1926–1934.

301. Adipokine serum levels are related to liver histology in severely obese patients undergoing bariatric surgery / M. Argentou, D. G. Tiniakos, M. Karanikolas et al. *Obes Surg*. 2009. Vol. 9 (19). P. 1313–23.

302. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / S. Stojavljevic, P. M. Gomercic, J. L. Virovic et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 48. P. 18070–18091.

303. AlmedaValdés P., CuevasRamo D., AguilarSalinas C. A. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann. Hepatol.* 2009. Suppl. 1. P. 18–24.

304. Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosi. *Nat Rev Gastroenterol-Hepatol.* 2013. Vol. 10. P. 330–344.

305. Anty R., Lemoine M. Liver fibrogenesis and metabolic factors. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology.* 2011. Vol. 35. Suppl. 1. P. 10–20.

306. Apolipoprotein C3 Gene Variants in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K. F. Petersen, S. Dufour, A. Hariri et al. *The New England Journal of Medicine.* 2010. Vol. 362. P. 1082–1089.

307. Apoptosis and necrosis in the liver / M. E. Guicciardi, H. Malhi, J. L. Mott et al. *Comprehensive Physiology.* 2013. Vol. 3, N 2. P. 977–1010.

308. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United State / D. Kim, W. R. Kim, H. J. Kim, T. M. Therneau. *Hepatology.* 2013. Vol. 57. P. 1357–1365.

309. Association between visceral and subcutaneous adipose depots and incident cardiovascular disease risk factors / T. M. Abraham, A. Pedley, J. M. Massaro et al. *Circulation.* 2015. Vol. 132 (17). P. 1639–1647.

310. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes / G. Targher, F. Valbusa, S. Bonapace et al. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014. Vol. 24. P. 663–669.

311. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014. Vol. 18. P. 91–112.

312. Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014. Vol. 60. P. 565–575.

313. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World Journal of Hepatology*. 2017. Vol. 9 (16). P. 715–732. doi:10.4254/wjh.v9.i16.715.

314. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2 / E. Sas et al. *J of Hepatology*. 2013. Vol. 58. P. 549.

315. Bile salt-induced apoptosis involves NADPH oxidase isoform activation / R. Reinehr, S. Becker, V. Keitel et al. *Gastroenterology*. 2005. Vol. 129. P. 209–231.

316. Browning J. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology*. 2006. Vol. 44. P. 466–471.

317. Buechler C., Wanninger J., Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver. *World J Gastroenterol*. 2011. Vol. 21, N 17 (23). P. 2801–2811. doi: 10.3748/wjg.v17.i23.2801.

318. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiplehit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1038–1048 [PMID: 26823198 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012]

319. Byrne C. D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatology*. 2015. Vol. 62. P. 47–64.

320. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular Pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17 (9). P. 1575. doi:10.3390/ijms17091575.

321. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment / S. Goland, S. Shimoni, T. Zornitzki et al. *J Clin Gastroenterol*. 2006. Vol. 40. P. 949–955.

322. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease / K. Hallswort, K. G. Hollingsworth, C. Thoma et al. *J. Hepatol*. 201. Vol. 58. P. 757–762.

323. Chalasani N. Who should be screened for NASH?. *Ann N Y Acad Sci.* 2013. Vol. 1281. P. 106–122.

324. Chiang J. Y. L. Bile Acid Metabolism and Signaling. *Compr Physiol.* 2013. Vol. 3. P. 1191–1212.

325. Circulating levels of liver enzymes and incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities cohort / A. Alonso, J. R. Misialek, M. A. Amiin et al. *Heart.* 2014. Vol. 100. P. 1151–1156.

326. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease / C. Un, X. Zheng, Z. Tan et al. *Clin Focus.* 2008. Vol. 23 (17). P. 1272–1273.

327. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD / Z. Permutt, T. A. Le, M. R. Peterson et al. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2012. Vol. 36, N 1. P. 22–29.

328. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine et al. *Am. J Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 811–26.

329. Dietary approach in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease / S. M. Ferolla, L. C. Silva, M. Ferrari et al. *World Journal of Hepatology.* 2015. Vol. 7 (24). P. 2522–2534. doi:10.4254/wjh.v7.i24.2522.

330. Dietary habits and behaviors associated with nonalcoholic fatty liver disease / K. Yasutake, M. Kohjima, K. Kotoh et al. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014. Vol. 20 (7). P. 1756–1767. doi:10.3748/wjg.v20.i7.1756.

331. Directive 2010/63/ EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance). *Official Journal.* 2010. Vol. L 276. P. 0033–0079.

332. Dowman J. K., Tomlinson J. W., Newsome P. N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM*. 2010. Vol. 103 (2). P. 71–83.

333. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatology*. 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.

334. Effects of administration of oral magnesium on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancreas of diabetic rats / U. S. Soltani, M. Keshavarz, B. Minaii et al. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2005. Vol. 32 (8). P. 604–610.

335. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials / S. Chiu, J. L. Sievenpiper, R. J. de Souza et al. *Eur J Clin Nut.* 2014. Vol. 68. P. 416–423.

336. El-Zayadi A. R. Hepatic steatosis: a benign disease or a silent killer. *World Journal of Gastroenterology*. 2008. Vol. 14, N 26. P. 4120–4126.

337. Epicardial Adipose Tissue (EAT) Thickness Is Associated with Cardiovascular and Liver Damage in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A. L. Fracanzani, G. Pisano, D. Consonni et al. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11 (9). e0162473. doi:10.1371/journal.pone.0162473.

338. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups / A. Lonardo, S. Bellentani, C. K. Argo et al. *Dig Liver Dis*. 2015. Vol. 47 (12). P. 997–1006. doi: 10.1016/j.dld.2015.08.004.

339. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry, Z. M. Younossi. *Clin Liver Dis*. 2016. Vol. 20. P. 205–214.

340. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management / S. McPherson, T. Hardy, E. Henderson et al. *J. Hepatol*. 2015. Vol. 62, N 5. P. 1148–1155.

341. Fallo F., Dalla Pozza A. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009. Vol. 19 (9). P. 646–653.

342. Farrell G. C., Lartet C. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006. Vol. 43. P. 99–112.

343. Ferramosca A., Zara V. Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014. Vol. 20 (7). P. 1746–1755. doi: 10.3748/wjg.v20.i7.1746.

344. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up / M. Ekstedt, H. Hagstrom, P. Nasr et al. *Hepatology.* 2014. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.27368>.

345. Fielding C. M., Angulo P. Hepatic Steatosis and Steatohepatitis: Are they Really Two Distinct Entities? *Current Hepatology Reports.* 2014. Vol. 13, N 2. P. 151–158.

346. Gammaglutamyltransferase, hepatic enzymes, and risk of incident heart failure in older men / S. G. Wannamethee, P. H. Whincup, A. G. Shaper et al. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 830–885.

347. Glucose and insulin induction of bile acid synthesis: Mechanisms and implication in diabetes and obesity / T. Li, J. M. Francl, S. Boehme et al. *J Biol Chem.* 2012. Vol. 287. P. 161–173.

348. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / A. B. Koenig, Z. M. Younossi, A. B. Koenig et al. *Hepatology.* 2016. Vol. 64 (1). P. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431. (метаанализ 86 исследований)

349. Gratz S. W., Mykkanen H., El-Nezami H. S. Probiotics and gut health: A special focus on liver diseases. *World Journal of Gastroenterology.* 2010. Vol. 16, N 4. P. 403–410.

350. Griffett K., Solt L. A., El-Gendy Bel-D. A liver-selective LXR inverse agonist that suppresses hepatic steatosis. *ACS Chemical Biology.* 2013. Vol. 8, N 3. P. 559–567.

351. Griffith M. L., Younk L. M., Davis S. N. Visceral Adiposity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes. *American Journal of Lifestyle Medicine*. 2010. Vol. 4, N 3. P. 230–243.

352. Guo S. Observation on treatment of fatty liver disease with polyene phosphatidylcholine. *China Foreign Med J*. 2007. Vol. 5. Issue 10.

353. Gut microbiota and metabolic syndrome / D. Festi, R. Schiumerini, L. H. Eusebi et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 43. P. 16079–16094.

354. Hallsworth K., Avery L., Trenell M. I. Targeting Lifestyle Behavior Change in Adults with NAFLD During a 20-min Consultation: Summary of the Dietary and Exercise Literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016. Vol. 18 (3). P. 11. doi: 10.1007/s11894–016-0485-1.

355. Hardy T., Anstee Q. M., Day C. P. Nonalcoholic fatty liver disease: new treatments. *Current Opinion in Gastroenterology*. 2015. Vol. 31, N 3. P. 175–183.

356. Harwood H. J. Jr. The adipocyte as an endocrine organ in the regulation of metabolic homeostasis. *Neuropharmacology*. 2011. Vol. 17. P. 543–556.

357. Hashimoto E., Tokushige K., Ludwig J. Diagnosis and classification of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: Current concepts and remaining challenges. *Hepatology Research*. 2015. Vol. 45, N 1. P. 20–28.

358. Hepatic steatosis in diabetic patients does not predict adverse liver-related or cardiovascular outcomes / M. A. Dunn, J. Behari, S. S. Rogal et al. *Liver Int*. 2013. Vol. 33. P. 1575–1582.

359. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease / A. Tannapfel, H. Denk, H. P. Dienes et al. *Virchows Archiv*. 2011. Vol. 458, N 5. P. 511–523.

360. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease / H. K. Min, A. Kapoor, M. Fuchs et al. *Cell metabolism*. 2012. Vol. 15, N 5. P. 665–674.

361. Insulin resistance and chronic liver disease / T. Kavaguchi, E. Taniguchi, M. Itou et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol. 3, N 5. P. 99–107.

362. Insulin resistance and liver microcirculation in a rat model of early NAFLD / M. Pasarin, J. G. Abraldes, A. Rodriguez-Vilarrupla et al. *J Hepatol*. 2011. Vol. 55. P. 1095–1102.

363. Insulin resistance in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni et al. *Diabetologia*. 2005. Vol. 48. P. 634–642.

364. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein / H. Rubbo, A. Trostchansky, H. Botti, C. Batthyany. *Biol Chem*. 2002. Vol. 383. P. 547–552.

365. Lee Y. A., Wallace M. C., Friedman S. L. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut*. 2015. Vol. 64, N 5. P. 830–841.

366. Li Y., Jadhav K., Zhang Y. Bile acid receptors in non-alcoholic fatty liver disease. *Biochemical Pharmacology*. 2013. Vol. 86, N 11. P. 1517–1524.

367. Lin Y. C., Lo H. M., Chen J. D. Sonographic fatty liver overweight and ischemic heart disease. *World J Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. P. 4838–4842.

368. Liver: an alarm for the heart? / S. A. Mirbagheri, A. Rashidi, S. Abdi et al. *Liver Int*. 2007. Vol. 27. P. 891–894.

369. Lewis J. R., Mohanty S. R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Review and Update. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010. Vol. 55. P. 560–578.

370. Machado M. V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *Journal of Hepatology*. 2013. Vol. 58, N 5. P. 1007–1019.

371. Mahady S. E., George J. Management of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Evidence-Based Approach. *Clinics in Liver Disease*. 2012. Vol. 16, N 3. P. 631–645.

372. Masom J. E., Starke R. D., Van Kirk J. E. Gamma-glutamyltransferase: a novel cardiovascular risk biomarker. *Prev Cardiol.* 2010 Winter. Vol. 13 (1). P. 36–41.

373. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality / E. R. Miller 3rd, R. Pastor-Barriuso, D. Dalal et al. *Ann Intern Med.* 2005. Vol. 142. P. 37–46.

374. Metabolomic profiling to identify predictors of response to vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / J. Cheng, A. Joyce, K. Yates et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7 (9). P. e44106.

375. Micolasevic I., Milic S., Turk T. Nonalcoholic fatty liver disease – A multisystem disease? *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22 (43). P. 9488–9505. Published online 2016 Nov 21.

376. Mili S., Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment. *Digestive diseases.* 2012. Vol. 30, N 2. P. 158–162.

377. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease / Chris Estes, Homie Razavi, Rohit Loomba et al. *Hepatology.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 123–133.

378. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements of primary and secondary prevention systematic review and meta-analysis / G. Bjelakovic, D. Nikolova, L. L. Gluud et al. *JAMA.* 2007 Feb 28. Vol. 297 (8). P. 842–857. Review. Erratum in: *JAMA.* 2008 Feb 20. Vol. 299 (7). P. 765–766.

379. Musso G., Gambino R., Cassander M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Rev.* 2010. Vol. 11 (6). P. 430–445.

380. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients / S. Treeprasertsuk, E. Björnsson, F. Enders et al. *World J Gastroenterol.* 2013. Vol. 19 (8). P. 1219–1229. doi:10.3748/wjg.v19.i8.1219.

381. NASH CRN Research Group Pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis: PIVENS trial design / N. P. Chalasani, A. J. Sanyal, K. V. Kowdley et al. *Contemp. Clin. Trials*. 2009. Vol. 30. P. 88–96.

382. NASH is an Inflammatory Disorder: Pathogenic, Prognostic and Therapeutic Implications / G. C. Farrell, D. van Rooyen, L. Gan et al. *Gut and Liver*. 2012. Vol. 6, N 2. P. 149–171.

383. Nataliya V. Dragomiretskaya, Irina B. Zabolotnaya, Ivan I. Migovich. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica. (Jornal of the Polish Balneology and Physical Medicine Association)*. 2015 October-December. Vol. L VII, N 4 (142). P. 253–256.

384. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? / L. S. Bhatia et al. *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1190–1200. doi:10.1093/eurheartj/ehr453.

385. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis / G. Targher, C. Byrne, A. Lonardo et al. *J. Hepatol*. 2016. Vol. 65. P. 589–600.

386. Nonalcoholic fatty liver disease as a potential factor of risk cardiovascular disease / J. Luo, L. Xu, J. Li, S. Zhao. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 27. P. 193–199.

387. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States / Z. M. Younossi, M. Stepanova, F. Negro et al. *Medicine*. 2012. Vol. 91. P. 319–327.

388. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes / G. Targher, A. Mantovani, I. Pichiri et al. *Clin. Sci. (Lond)*. 2016. Vol. 125. P. 301–309.

389. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with cardiovascular risk factors of metabolic syndrome / D. M. Hurjui, O. Nita, L. I. Graur et al. *Revista*

medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi's. 2012. Vol. 116, N 3. P. 692–699.

390. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study / L. Gerber, M. Otgonsuren, A. Mishra et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012. Vol. 36. P. 772–781.

391. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population / N. H. Kim, J. Park, S. H. Kim et al. *Heart*. 2014. Vol. 100. P. 938–943.

392. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with a state of betaine insufficiency / S. Sookoian et al. *Liver International*. 2017. Vol. 37. P. 611–619.

393. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE / I. Doycheva, J. Cui, P. Nguyen et al. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016. Vol. 43 (1). P. 83–95.

394. Nouredding M., Mato J. M., Lu S. C. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp. Biol. Med*. 2015. Vol. 240 (6). P. 809–820.

395. Novel evidence for chronic exposure to endotoxin in human nonalcoholic steatohepatitis / F. J. Verdam, S. S. Rensen, A. Driessen et al. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2011. Vol. 45, N 2. P. 149–152.

396. Obesity-associated Hypertension. New insights into mechanisms / K. Rabmouni, M. L. G. Correia, W. G. Haynes et al. *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 9–14.

397. Omega-3 polyunsaturated fatty acids-derived lipid metabolites on angiogenesis, inflammation and cancer / W. Wang et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2014. Vol. 1. P. 13–20. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2014.07.002.

398. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / H. M. Parker, N. A. Johnson, C. A. Burdon et al. *J Hepatol*. 2012. Vol. 56 (4). P. 944–951. doi: 10.1016/j.jhep.2011.08.018.

399. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Baršić, I. Lerotic, L. Smircic-Duvnjak et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 18, N 30. P. 3945–3954.

400. Oxidative stress, cardioplipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease / G. Paradies, V. Paradies, F. M. Ruggiero et al. *World Journal of Gastroenterology*. 2014. Vol. 20, N 39. P. 14205–14218.

401. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Fedchuk, F. Nascimbeni, R. Pais et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. Vol. 40. P. 1209–1222.

402. Pessayre D. Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007. Vol. 22, N 1. P. 20–27.

403. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L. E. Adinolfi, S. Bellentani et al. *Digestive and Liver Disease*. 2010. Vol. 42. P. 272–282.

404. Presence and significance of microvesicular steatosis in nonalcoholic fatty liver disease / S. Tandra, M. M. Yeh, E. M. Brunt et al. *Journal of Hepatology*. 2011. Vol. 55, N 3. P. 654–659.

405. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty liver disease in Shanghai workunits / X. Hu, Y. Huang, Z. Bao et al. *BMC Gastroenterol*. 2012 Sep. 14. Vol. 12. P. 123.

406. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. *Hepatology*. 2005. Vol. 42. P. 44–52.

407. Relation of circulating liver transaminase concentrations to risk of new onset atrial fibrillation / M. F. Sinner, N. Wang, C. S. Fox et al. *Am. J. Cardiol*. 2011. Vol. 111. P. 219–224.

408. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / K. Hallsworth, G. Fattakhova, K. G. Hollingsworth et al. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 1278–1283.

409. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace et al. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 1724–45.

410. Salek M. S., Luscoma D. K. Health-related quality of life a review. *Journal of Drug Delopment.* 1992. Vol. 5, N 3. P. 137–153.

411. Serum and intracellular magnesium deficiency in patients with metabolic syndrome – evidences for its relation to insulin resistance / M. de L. Lima, T. Cruz, L. E. Rodrigues et al. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2009. Vol. 83 (2). P. 257–262.

412. Sofi F., Casini A. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: New therapeutic option around the corner? *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014. Vol. 20 (23). P. 7339–7346. doi:10.3748/wjg.v20.i23.7339.

413. Sonne D. P., Knop F. K. Cardiovascular effects of alpha-linolenic acid – a possible role of glucagon-like peptide-1. *Exp Biol Med (Maywood).* 2013. Vol. 238 (10). P. 1116–1117. doi: 10.1177/1535370213503434.

414. Sookoian S., Pirola C. J. Genetic predisposition in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology.* 2017. Vol. 23 (1). P. 1–12. doi:10.3350/cmh.2016.0109.

415. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? / C. Argo, P. Loria, S. H. Caldwell, A. Lonardo. *Hepatology.* 2008. Vol. 48. P. 662–669.

416. Steinberg D., Witztum J. L. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? *Circulation.* 2002. Vol. 105. P. 2107–2111.

417. Sun Ling and LU Shu-zheng Association between nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity. *Chinese Medical Journal.* 2011. Vol. 124 (6). P. 867–872.

418. Swaminathan R. Magnesium metabolism and its disorders. *Clin. Biochem. Rev.* 2003. Vol. 24 (2). P. 47–66.

419. Systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? / E. T. Oni, A. S. Agatston, M. J. Blaha et al. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 230. P. 258–267.

420. Takuma Y., Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis-associated hepatocellular carcinoma: Our case series and literature review. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, N 12. P. 1436–1441.

421. Tarantino G., Savastano S., Colao A. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone (growth factor) adipokine imbalance. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16. P. 4773–4783.

422. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease / D. Pastori, L. Polimeni, E. Baratta et al. *Dig. Liv. Dis.* 2015. Vol. 47. P. 4–11.

423. The I148M PNPLA3 polymorphism influences serum adiponectin in patients with fatty liver and healthy controls / L. Valenti, R. Rametta, M. Ruscica et al. *BMC gastroenterology*. 2012. Vol. 12. P. 111.

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

425. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? / N. V. Dragomiretska, I. B. Zabolotna, S. G. Gushcha, Nasibullin B. A. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. N 5. P. 54–60.

426. The role of magnesium deficiency in cardiovascular and intestinal inflammation / W. B. Weglicki, I. T. Mak, J. J. Chmielinska et al. *Magnes. Res.* 2010. Vol. 23 (4). P. 199–206.

427. The role of medications for the management of patients with NAFLD / N. Mazzella, L. M. Ricciardi, A. Mazzotti, G. Marchesini. *Clin Liver Dis.* 2014. Vol. 18 (1). P. 73–89. doi: 10.1016/j.cld.2013.09.005.

428. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review / Z. Xiang, Y. P. Chen, K. F. Ma et al. *BMC Gastroenterology*. 2013. Vol. 13. P. 140–152.

429. The Task Force for the management of dyslipidaemia of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. P. 1769–1818.

430. Torres D. M., Williams C. D., Harrison S. A. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012. Vol. 10, N 8. P. 837–858.

431. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease / P. Dongiovanni, S. Petta, C. Maglio et al. *Hepatology*. 2015. Vol. 61. P. 506–514.

432. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clinical Therapeutics*. 2013. Vol. 164, N 3. P. 203–207.

433. Ueshima K. Magnesium and ischemic heart disease: a review of epidemiological, experimental and clinical evidences. *Magnes. Res*. 2005. Vol. 18 (4). P. 275–284.

434. 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. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2011. Vol. 34. P. 274–285.

435. Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT) / E. A. Klein, I. M. Thompson, C. M. Tangen et al. *JAMA*. 2011. Vol. 306. P. 1549–1556.

436. Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite [эл. пецып] / N. Dragomiretska, I. Zabolotna, S. Gushcha. *Jornal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5 (9). P. 663–670. ISSN 2391-8306. DOI:10.5281/zenodo.31762.

437. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2014. Vol. 48. P. 467–473.

438. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatal disease liver. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8 (6). P. 452–457. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346>

439. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7 (5). P. 983–995. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230>

440. Zabolotna Irina B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 270–276. DOI: <http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194>

441. Zelber-Sagi S., Godos J., Salomone F. Lifestyle changes for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a review of observational studies and intervention trials. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2016. Vol. 9 (3). P. 392–407. doi:10.1177/1756283X16638830.

442. Zhan Y. T., An W. Roles of liver innate immune cells in non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2010. Vol. 16, N 37. P. 4652–4660.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Використання мінеральних розведених вод свердловини № 3-К у лікувальній практиці при внутрішньому застосуванні. *Нове Нинівське родовище мінеральних вод курорту Моршин*: монографія / К. Д. Бабов, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, І. М. Токар, О. В. Мельник, С. Г. Диба, М. К. Хобзей; за ред. К. Д. Бабова, О. М. Нікіпелової, І. М. Токаря. Дрогобич: Коло, 2012. С. 78–109. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії*).

2. Ефективність внутрішнього прийому розчину Полтавського бішофіту у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Полтавський бішофіт – біологічна дія, ефективність лікувального застосування*: монографія / К. Д. Бабов, С. Г. Гуща, О. М. Нікіпелова, Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, Л. В. Тихохід, А. Я. Пирогов. Одеса: ПОЛІГРАФ, 2018. С. 84–89. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні глави монографії*).

3. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Гастроентерология*. 2014. № 2 (52). С. 42–45. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

4. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Ефективність внутрішнього курсового прийому водного розчину «Полтавський бішофіт» у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 2. С. 23–25. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

5. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Эффективность различных методик бишофитотерапии в немедикаментозном лечении

больных неалкогольной жировой болезнью. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика*. К., 2014. Вип. 23 (2). С. 94–101. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

6. Медико-біологічна оцінка якості та цінності розведеного розчину природного мінералу бішофіт свердловини № 1 Затуринського родовища, м. Полтава / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Т. І. Малихіна, Н. О. Алексєнко, С. Г. Гуца. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2014. № 3. С. 59–62. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

7. Ефективність внутрішнього застосування мінеральної розведеної води свр. № 3-к Нинівського родовища у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, О. М. Расевич, М. В. Борінг. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2015. № 1. С. 41–44. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

8. Заболотна І. Б. Застосування сульфатних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія*. 2016. № 1/2. С. 32–35.

9. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. 2016. № 4 (4). С. 484–492.

10. Заболотна І. Б. Нові можливості немедикаментозного лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супровідною артеріальною гіпертензією. *Одеський медичний журнал*. 2016. № 6. С. 58–65.

11. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Шевченко Н. О. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2016. №

6. С. 31–36. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

12. Заболотна І. Б., Драгомирецька Н. В., Михайленко В. Л. Перспективи використання мінеральних вод різного складу та мінералізації у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки (Огляд літератури та власні дослідження). *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2018. № 1 (51). С. 72–84. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

13. Експериментальне обґрунтування використання мінеральних вод курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / І. Б. Заболотна, Б. А. Насібуллін, С. Г. Гуща, Н. В. Драгомирецька, В. Л. Михайленко. *Art of medicine*. 2018. № 3 (7). С. 186–189. (*Особистий внесок – брала участь у плануванні експериментальних досліджень, узагальненні результатів, підготовці статті*).

14. Заболотна І. Б. Ефективність мінеральних вод у комплексній терапії неалкогольної жирової хвороби печінки. *Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання)*: 17-та міжнар. наук. – практ. конф. м. Львів, 2018: зб. наук. статей. Львів, 2018. С. 206–209.

15. Dragomiretska N., Zabolotna I., Gushcha S. Ways of correction of insulin resistance. The role of bishofite. *Journal of Education, Health and Sport*. 2015. Vol. 5, N 9. P. 663–670. DOI:10.5281/zenodo.31762. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

16. Dragomiretskaya N. V., Zabolotnaya I. B., Migovich I. I. The therapeutic efficacy of natural medicinal resources in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Balneologica*. 2015. Vol. L VII, N 4 (142). P. 253–256. (*Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті*).

17. Заболотная И. Б. Новые возможности коррекции липидного и углеводного обмена у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Физиотерапия, бальнеология, реабилитация*. 2015. № 5. С. 20–25.

18. Заболотная И. Б. Перспективы применения природных и преформированных лечебных факторов в терапии больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2016. № 4 (93). С. 42–48.

19. Dragomiretska N. V., Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Nasibullin B. A. The possibilities to reduce cardiometabolic risk of patients with non-alcoholic fatty liver disease. Are drugs always essential? *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2017. N 5. P. 54–60. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

20. Заболотная И. Б. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени с использованием гидрокарбонатных минеральных вод. *Здравоохранение*. 2017. № 12. С. 50–55.

21. Zabolotna I. B. Ways of increasing the efficiency of treatment of patients with non-alcoholic fat liver with liver's disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017. Vol. 7, N 5. P. 983–995. DOI: [http://dx. doi. org/10.5281/zenodo.1219230](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1219230).

22. Заболотная И. Б. Роль минеральных вод в комплексном лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Modern Science*. 2018. № 2. С. 98–105.

23. Zabolotna I. B., Gushcha S. G., Mikhailenko V. L. Non-alcoholic fatty liver disease and mineral waters of Ukraine – opportunities of application (experimental-clinical studies). *Balneo Research Journal*. 2018. Vol. 9, N 3. P. 270–276. DOI: [http://dx. doi. org/10.12680/balneo.2018.194](http://dx.doi.org/10.12680/balneo.2018.194) (Особистий внесок – брала участь у проведенні експериментальних та клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).

24. Zabolotna I. B. Clinical efficiency of mineral waters in complex treatment of non-alcohol fatty liver disease. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. Vol. 8, N 6. P. 452–457. DOI: [http://dx. doi. org/10.5281/zenodo.1889346](http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.1889346).

25. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 91733 Україна. № у 2014 02125; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.07.2014, Бюл. № 13. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

26. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 110868 Україна. № у 2016 03688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016, Бюл.

№ 20. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

27. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, коморбідної з серцево-судинними захворюваннями: пат. 113417 Україна. № у 2016 07837; заявл. 15.07.2016; опубл. 25.01.2017, Бюл. № 2. (*Особистий внесок – брала участь у патентному пошуку, проведенні клінічних досліджень, обробці результатів, підготуванні патенту*).

28. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М., Калініченко М. В. Нові можливості немедикаментозної корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи: IV наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Тернопіль, 8–9 жовт. 2014 р. : матеріали. Тернопіль, 2014. С. 45–46. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез)*.

29. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову

хворобу печінки. *Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини: 10-та ювіл. південно-українська наук. – практ. конф. м. Одеса, 9 квіт. 2015 р. : тези доп. – Одеса: ОНМедУ, 2015. С. 65–66. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

30. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Малихіна Т. І. Динаміка ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки під впливом немедикаментозної терапії. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2017. № 2. С. 114. (Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини: наук. – практ. конф. м. Харків, 2–3 жовт. 2017 р. : матеріали). (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

31. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б., Іжа Г. М. Можливості використання гідрокарбонатних мінеральних вод в лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Природні читання 2017: наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Чернівці, 18–21 трав. 2017 р. : матеріали. Чернівці, 2017. С. 97. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

32. Заболотная И. Б. Новые немедикаментозные технологии в лечении больных неалкогольной жировой болезнью печени с сопутствующей ишемической болезнью сердца. *Містобудівне планування і управління прибережними територіями: міжнар. наук. – практ. конф. смт. Сергіївка, Одеська обл., 12–13 жовт. 2017 р. : матеріали. Сергіївка, 2017. С. 27–28.*

33. Драгомирецкая Н. В., Заболотная И. Б., Ижа А. Н. Перспективы применения природных лечебных факторов у больных неалкогольной жировой болезнью печени. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. 2017. № 1/2 (89/90). С. 65. (Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні: наук. – практ. конф. з міжнар. участю. м. Одеса, 26–27*

трав. 2016 р. : матеріали). *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

34. Заболотна І. Б., Гуша С. Г., Насібуллін Б. А. Щодо можливості зниження кардіометаболічного ризику у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. Чи завжди потрібні медикаменти? *Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого.* г. Одесса, 24–25 мая 2018 г. Одесса: УкрНИИ медицины транспорта, 2018. С. 89–91. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

35. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Роль внутрішнього застосування мінеральної води курорту Моршин у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації: наук. – практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 140-річчю курорту Моршин. м. Моршин, 27–28 верес. 2018 р. : зб. тез. Моршин, 2018. С. 24–25. (Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні тез).*

36. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Медико-біологічна оцінка якості та цінності мінеральної розведеної води свр. № 3-К с. Горішне Стрийського району Львівської області. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* 2012. № 2 (70). С. 47. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

37. Медико-біологічна оцінка якості та цінності підземних вод свердловини № 9-Р с. Солочин Свалявського району Закарпатської області / Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, П. П. Ганинець, О. В. Сакранич, Ю. В. Макара. *Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія.* 2012. № 1 (69). С. 59. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні статті).*

38. Диференційоване застосування бішофіту у відновлювальному лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: метод. рекомендації / укладачі: Н. В. Драгомирецька, І. Б. Заболотна, Г. М. Іжа, М. В. Калініченко. К., 2015. 20 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, написанні методичних рекомендацій).*

39. Драгомирецька Н. В., Заболотна І. Б. Відновлювальне лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з внутрішнім застосуванням водного розчину бішофіту Полтавського родовища: інформ. лист № 146-2015. К., 2015. 4 с. *(Особистий внесок – брала участь у проведенні клінічних досліджень, аналізі отриманих даних, підготовці інформаційного листа).*

ДОДАТОК Б

АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні результати наукового дослідження були представлені на науково-практичних форумах різного рівня:

– науково-практична конференція з міжнародною участю «V з'їзд ГО «Українська Гастроентерологічна Асоціація», (м. Дніпро, 2012 р., форма участі – усна доповідь)»;

– засідання одеського осередку Всеукраїнської гастроентерологічної асоціації (м. Одеса, 2014 р., форма участі – усна доповідь);

– IV науково-практична конференція з міжнародною участю «Курортологія: досягнення сучасної відновної медицини та перспективи», Санаторій «Медобори» (м. Тернопіль, 2014 р., форма участі – публікація тез);

– X-та ювілейна південно-українська науково-практична конференція «Вища школа в рішенні проблем внутрішньої медицини» (м. Одеса, 2015 р., форма участі – публікація тез);

– науково-практична конференція «Інновації та доказова медицина» (м. Одеса, 2016 р., форма участі – усна доповідь);

– науково-практична конференція «Здобутки кафедри фізіотерапії, курортології та відновлювальної медицини та її роль в становленні та розвитку реабілітаційної медицини» (м. Харків, 2017 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

– XV науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання відновлювального лікування за умов трансформації системи охорони здоров'я в Україні» (м. Одеса, 2017 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

– науково-практична конференція з міжнародною участю «Природні читання 2017» (м. Чернівці, 2017 р., форма участі – публікація тез);

– міжнародна науково-практична конференція «Містобудівне планування і управління прибережними територіями» (сmt. Сергіївка, Одеська обл. 2017 р., форма участі – публікація тез). С. 27-28.

– XVI міжнародна науково-практична конференція «Сучасні технології реабілітації в різних моделях організації охорони здоров'я» (м. Одеса, 2018 р., форма участі – усна доповідь);

– науково-практична конференція «Медична реабілітація у санаторно-курортних закладах України. Нові технології реабілітації хворих на курортах Європи. Сучасні вимоги в організації СПА комплексів на курортах та досвід використання СПА процедур у медичній реабілітації. Присвячена 140-річчю курорту Моршин» (м. Моршин, 2018 р., форма участі – усна доповідь, публікація тез);

– XVII Міжнародній науково-практичній конференції «Ресурси природних вод Карпатського регіону (Проблеми охорони та раціонального використання)», (м. Львів, 2018р., форма участі – стаття).

– Бюллетень XVII чтений им. В. В. Подвысоцкого. (м. Одеса, 2018 р., форма участі – публікація тез).

ДОДАТОК В АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Клінічний санаторій «Карпати» ПрАТ «Укрпрофоздоровниця»
5. Термін впровадження: III-IV кв. 2014 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
За призначеною методикою проліковано 8 хворих на НАЖХП, у 75,00 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: головний лікар Кошеля І.І.





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: ЛДЦ ТОВ «Каскад»
5. Термін впровадження: III-IV кв. 2014 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
За призначеною методикою проліковано 13 хворих на НАЖХП, у 76.92 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: головний лікар Мигович І.І.





«Затверджую»

10.07.2014 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № u 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: _____
5. Термін впровадження: 2014 р.
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
За призначеною методикою проліковано 30 хворих на НАЖХП, у всіх пацієнтів досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, імоноферментних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: старший науковий співпрацівник ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» – Заболотна І.Б., тел. (048) 7280653.

« _____ »



_____ 2014 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Чернігівська обласна лікарня
5. Термін впровадження: протягом 2015 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 18 хворих на НАЖХП, у 77,77 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.

8. Відповідальний за впровадження: ЗНУ ГЕРЦОН

(Телефон 018...) _____





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Черкаська обласна лікарня
5. Термін впровадження: протягом 2015 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 15 хворих на НАЖХП, у 73,33 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження:

Армас ВВ, Завідувач
 медикою відділенням Черкаської
 обласної лікарні



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

4. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Центр мед. забезпечення УМВС України в Херсонській області
5. Термін впровадження: протягом 2016 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 12 хворих на НАЖХП, у 83,33 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження:





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

3. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Миколаївська обласна клінічна лікарня
5. Термін впровадження: протягом 2016 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 18 хворих на НАЖХП, у 77,77 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження:



[Handwritten signature]



«Затверджую»

Директор ТОВ «Санаторій, Ніва»
 Володимир Р. А.
 15 лютого 2016 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № и 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: клінічний санаторій «Ніва»
5. Термін впровадження: протягом року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
 За призначеною методикою проліковано 17 хворих на НАЖХП, у 70,58 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: лікар Нікольников А.В.





«Затверджую»
 Головний лікар
 клінічного санаторію «Аркадія»
 ДПС України
 Футрук О.В.

2017 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № u 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Клінічний санаторій «Аркадія»
5. Термін впровадження: протягом 2017 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
 За призначеною методикою проліковано 22 хворих на НАЖХП, у 86.36 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.

8. Відповідальний за впровадження: к.мед.н. Іжа Г.М.





«Затверджую»

Головний лікар

поліклініки ДУ «Укр. НДІ МР та К

МОЗ України»

Косоверов Є.О.

«12» грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

2. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6

3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.

4. Впроваджено: поліклініка ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України»

5. Термін впровадження: протягом року

6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.

За призначеною методикою проліковано 26 хворих на НАЖХП, у 88,46 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання, зменшення інсулінорезистентності.

7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.

8. Відповідальний за впровадження: к.м.н., старший науковий співпрацівник ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» – Заболотна І.Б.





«Затверджую»

Головний лікар

поліклініки ДУ «Укр. НДІ МР та К

МОЗ України»

Косоверов Є.О.

2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

3. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: поліклініка ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України»
5. Термін впровадження: протягом року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
За призначеною методикою проліковано 18 хворих на НАЖХП, у 83,33 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання, зменшення інсулінорезистентності.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: к.м.н., старший науковий співпрацівник ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» – Заболотна І.Б.





«Затверджую»
 Головний лікар
 поліклініки ДУ «Укр. НДІ МР та К
 МОЗ України»
 Косоверов Є.О.
 «12» грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

4. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 110868 UA, МПК А61К33/22., «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201603688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20, 2016 р.
4. Впроваджено: поліклініка ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України»
5. Термін впровадження: протягом року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності, обмеження процесів перекисного окислення ліпідів.
 За призначеною методикою проліковано 22 хворих на НАЖХП, у 86,36 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання, зменшення інсулінорезистентності.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: к.м.н., старший науковий співпрацівник ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України» – Заболотна І.Б.





«Затверджую»
 Заступник гол. лікаря
 Левченко О.М.
 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.

2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6

3. Джерело інформації: Патент 110868 UA, МПК А61К33/22., «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201603688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20, 2016 р.

4. Впроваджено: Одеська обласна клінічна лікарня

5. Термін впровадження: протягом 2019 року

6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із інсулінорезистентністю шляхом поліпшення вуглеводного обміну, а саме зменшення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові.

За призначеною методикою проліковано 18 хворих на НАЖХП із ІР, у 88,88 % обстежених було досягнуто зменшення індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА-ІР), поліпшення клінічних та біохімічних ознак захворювання.

7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із інсулінорезистентністю, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.

8. Відповідальний за впровадження: Левченко О.М.





«Затверджую»
Заступник гол. лікаря
Левченко О.М.
2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Одеська обласна клінічна лікарня
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 23 хворих на НАЖХП, у 69,56 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Левченко О.М.





«Затверджую»
 Заступник гол. лікаря
 Левченко О.М.
 «19» грудня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: Одеська обласна клінічна лікарня
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.
 За призначеною методикою проліковано 15 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 60,00 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Левченко О.М.



Затверджую»
 Директор ДП «Санаторно-курортний
 лікувальний центр «Шкло»
 Козак Р.І.



«*Романюк*» 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з серцево-судинними захворюваннями.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: ДП «Санаторно-курортний лікувальний центр «Шкло»
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинної патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.
 За призначеною методикою проліковано 16 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 75.00 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Романюк Г.С.

Романюк

«Затверджую»
 Директор ДП «Санаторно-курортний лікувальний центр «Шкло»
 Козак Р.І.
 «*Р. Козак*» 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: ДП «Санаторно-курортний лікувальний центр «Шкло»
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
 За призначеною методикою проліковано 19 хворих на НАЖХП, у 84.21 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Романюк Г.С.




 «Затверджую»
 Головний лікар
 «Бальнеологічний
 санаторій «Брусниця»
 Бойко Д.І.
 «24» червня 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з серцево-судинними захворюваннями.

2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6

3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.

4. Впроваджено: Бальнеологічний санаторій «Брусниця Чернівецької області

5. Термін впровадження: протягом 2019 року

6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.

За призначеною методикою проліковано 9 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 88,88 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.

7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.

8. Відповідальний за впровадження:


 Недокус В.С.

«Затверджую»
 Головний лікар
 «Бальнеологічний
 санаторій «Брусниця»
 Бойко Д.І.
 24 червня 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № u 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Бальнеологічний санаторій «Брусниця» Чернівецької області
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
 За призначеною методикою проліковано 19 хворих на НАЖХП, у 84.21 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження:



Недокус В.С.

«Затверджую»
 Головний лікар
 ДП «Клінічний санаторій
 «Курорт Березівські
 мінеральні води»
 ЗАТ "Укрпрофоздоровниця



Сердюк О.І.

« 27 » листопада 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: **« Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з серцево-судинними захворюваннями.»**
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з у201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: : **ДП «Клінічний санаторій «Курорт Березівські мінеральні води» ЗАТ "Укрпрофоздоровниця"**
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.
 За призначеною методикою проліковано 18 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 61.11 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: лікар-гастроентеролог **Василенко О.О.**



«Затверджую»
 Головний лікар
 ДП «Клінічний санаторій
 «Курорт Березівські
 мінеральні води»
 ЗАТ "Укрпрофоздоровниця
 Сердюк О.І.
 «27» листопада 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: **«Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.»**
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № u 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: **ДП «Клінічний санаторій «Курорт Березівські мінеральні води» ЗАТ "Укрпрофоздоровниця"**
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
 За призначеною методикою проліковано 25 хворих на НАЖХП, у 72.37 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: лікар-гастроентеролог **Дубинка Т.П.**



«Затверджую»
 Директор
 Лікувально-оздоровчий
 комплекс «Біла акація»
 Колоденко В.О.
 « 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з серцево-судинними захворюваннями.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: Лікувально-оздоровчий комплекс «Біла акація»
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.
 За призначеною методикою проліковано 13 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 69,23 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Колоденко О.В.





АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: Лікувально-оздоровчий комплекс «Біла акація»
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 29 хворих на НАЖХП, у 75,86 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Колоденко О.В.

«Затверджую»
 Директор
 Лікувально-оздоровчий
 комплекс «Біла акація»
 Колоденко В.О.
 « 7 » 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 110868 UA, МПК А61К33/22., «Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201603688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20, 2016 р.
4. Впроваджено: Лікувально-оздоровчий комплекс «Біла акація»
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із інсулінорезистентністю шляхом поліпшення вуглеводного обміну, а саме зменшення інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові.
 За призначеною методикою проліковано 24 хворих на НАЖХП із ІР, у 87,5 % обстежених було досягнуто зменшення індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА-IR), поліпшення клінічних та біохімічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із інсулінорезистентністю, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Колоденко О.В.



«Затверджую»
Головний лікар
ДП «СКК «Моршинкурорт»
О.В.Мельник



10.07.2019 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 91733 Укр. МПК А 61К 33/14 «Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. заявл. № у 201402125 від 03.03.2014, опубл. 10.07.2014. Бюл. № 13.
4. Впроваджено: ДП СКК «Моршинкурорт» (санаторії «Дністер», «Черемош», «Світанок», «Перлина Прикарпаття», «Лаванда») ПрАТ "Укрпрофоздоровниця"
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП шляхом поліпшення клінічного перебігу захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності.
За призначеною методикою проліковано 20 хворих на НАЖХП, у 80,00 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, сонографічних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Федірко А.М.

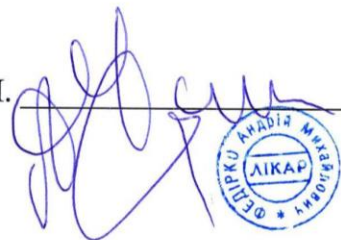
«Затверджую»
 Головний лікар
 ДП «СКК «Моршинкурорт»
 О.В.Мельник

 2018 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідної з серцево-судинними захворюваннями.
2. Установа, її адреса виконавець: ДУ «Укр. НДІ МР та К МОЗ України», м. Одеса, провулок Лермонтовський, 6
3. Джерело інформації: Патент 113417 UA, МПК А61К33/14 «Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями» // Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.; заявник ДУ"УкрНДІМР та К МОЗ України" - №з u201607837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2., 2017.
4. Впроваджено: ДП СКК «Моршинкурорт» (санаторії «Дністер», «Черемош», «Світанок», «Перлина Прикарпаття», «Лаванда») ПрАТ "Укрпрофоздоровниця"
5. Термін впровадження: протягом 2019 року
6. Ефективність впровадження: підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою серцево-судинною патологією (ІХС, АГ) шляхом поліпшення клінічного перебігу основного захворювання, функціонального стану печінки, у тому числі нормалізації ліпідного спектру крові, зменшення інсулінорезистентності та покращення функціонального стану серцево-судинної системи.
 За призначеною методикою проліковано 15 хворих на НАЖХП із супутньою АГ та/чи ІХС, у 73,33 % обстежених було досягнуто поліпшення клінічних, біохімічних, функціональних ознак захворювання.
7. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до широкого впровадження задля підвищення ефективності лікування хворих на НАЖХП із супутньою ІХС та/чи АГ, попередження прогресування захворювання, зменшення кардіометаболічного ризику.
8. Відповідальний за впровадження: Федірко А.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. ректора Одеського національного
медичного університету,

д.мед.н, професор

Сушін Ю. В

20 19 р.

м. Одеса, пров. Валіховський, 2



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції про впровадження:** Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. Спосіб лікування неалкогольної жирової хвороби печінки коморбідною з серцево-судинними захворюваннями: пат. 113417 Україна. №з и 2016 07837; заявл. 15.07.2016; опубл.25.01.2017 р., Бюл. № 2.
2. **Установа розробник:** Одеський національний медичний університет МОЗ України.
3. **Джерело інформації:** Заболотна І.Б. Нові можливості немедикаментозного лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки із супутньою артеріальною гіпертензією // Одеський медичний журнал. 2016. № 6. С. 58-65. Матеріали НДР ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Автори розробки Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.


4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра реабілітаційної медицини.

5. **Термін впровадження:** жовтень 2018 – квітень 2019 року.

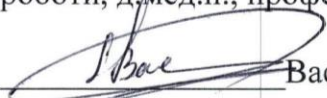
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології.

«УЗГОДЖЕНО»


Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор


Тарабрін О.О.

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор

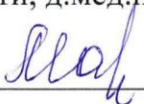

Вастьянов Р.С.

Зав. кафедри реабілітаційної медицини д.мед.н., професор

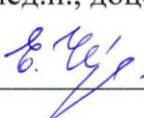

Шмакова І.П.

«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор


Марічереда В.Г.

Нач.методичного відділу
к.мед.н., доцент


Чернецька О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о.: ректора Одеського національного

медичного університету,

д.мед.н, професор

Сухін Ю. В



« 3 » 2019 р.

м. Одеса, пров. Валіховський, 2

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції про впровадження:** Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. Спосіб корекції інсулінорезистентності у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 110868 Україна. №з и 2016 03688; заявл. 07.04.2016; опубл. 25.10.2016. Бюл. № 20.
2. **Установа розробник:** Одеський національний медичний університет МОЗ України.
3. **Джерело інформації:** Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. Іжа Г.М., Шевченко Н.О. Можливості використання лужних мінеральних вод у лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // Сучасна гастроентерологія. 2016. № 6. С. 31-36. Матеріали НДР ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Автори розробки Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра реабілітаційної медицини.
5. **Термін впровадження:** жовтень 2018 – квітень 2019 року.

6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології.

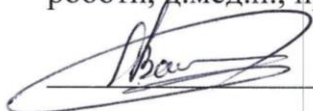
«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор



Тарабрін О.О.

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор



Вастьянов Р.С.

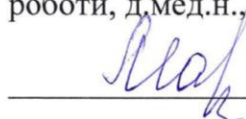
Зав. кафедри реабілітаційної медицини д.мед.н., професор



Шмакова І.П.

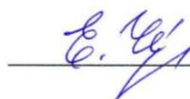
«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор



Марічерда В.Г.

Нач.методичного відділу к.мед.н., доцент



Чернецька О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Т.в.о. ректора Одеського національного
медичного університету,

д.мед.н, професор

Сушін Ю. В

20 09 р.
м. Одеса, пров. Валіховський, 2


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиції про впровадження:** Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б. Спосіб лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки: пат. 91733 Україна. №з и 2014 02125; заявл. 03.03.2014; опубл. 10.07.2014 р., Бюл. № 13.
2. **Установа розробник:** Одеський національний медичний університет МОЗ України.
3. **Джерело інформації:** Драгомирецкая Н.В., Заболотная И.Б. Ижа А.Н. Новые возможности немедикаментозного лечения больных неалкогольной жировой болезнью печени. – Гастроентерология/Gastroenterology. 2014. № 2 (52). 42-45. Матеріали НДР ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології МОЗ України» «Розробити диференційовані методи відновлювального лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на основі застосування природних та преформованих фізичних чинників» (ДР № 0114U002260). Автори розробки Драгомирецька Н.В., Заболотна І.Б.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Одеський національний медичний університет МОЗ України, кафедра реабілітаційної медицини.

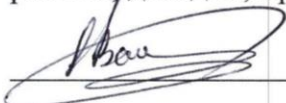
5. **Термін впровадження:** жовтень 2018 – квітень 2019 року.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес – у матеріали лекцій і практичних занять з медичної реабілітації, фізіотерапії та курортології.

«УЗГОДЖЕНО»


Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор


Тарабрін О.О.

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор

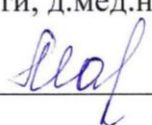

Вастьянов Р.С.

Зав. кафедри реабілітаційної медицини д.мед.н., професор

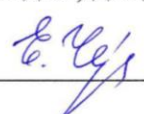

Шмакова І.П.

«УЗГОДЖЕНО»

Проректор з науково-педагогічної роботи, д.мед.н., професор


Марічерета В.Г.

Нач.методичного відділу
к.мед.н., доцент


Чернецька О.В.