ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«СЕВЕРО-КАВКАЗСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

КОЛОМЕЙЦЕВ

Владимир Владимирович

ПРИМЕНЕНИЕ ФИТО- И ПЕЛОИДОПРЕПАРАТОВ В КОМПЛЕКСНОЙ КУРОРТНОЙ ТЕРАПИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.33 Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

Научный руководитель:
Симонова Татьяна Михайловна
кандидат медицинских наук

Пятигорск
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… …. 4

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……13

1.1 Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени……13

1.2. Факторы риска …….……... 15

1.3. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени…….20

1.4. Клиническая картина…….. 23

1.5. Диагностика…… 24

1.5.1. Лабораторная диагностика.....24

1.5.2. Инструментальная диагностика…….. 26

1.6. Современные аспекты лечения ……...30

1.6.1. Фармакотерапия……....31

1.6.2. Физиотерапия…….....34

1.6.3. Природные лечебные факторы……....35

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ……...39

2.1 Дизайн исследования……..39

2.2. Объект исследования и критерии включения,

невключения, исключения……...40

2.3. Клинические методы исследования ……41

2.4. Лабораторные методы исследования……...42

2.5. Функциональные методы исследования……. 44

2.6. Оценка психологического статуса……...45

2.7. Методы лечения…… 46

2.7.1. Критерии оценки эффективности лечения……46

2.7.2. Методы лечения……. 48

2.7.3. Методика отпуска минеральных ванн……...49

2.7.4. Методика ультразвуковой терапии……49

2.7.5. Методика проведения фонофореза……49

2.8. Методы статистического анализа……..49

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....51

3.1. Клиническая характеристика пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени……..51

3.2. Анализ психологического статуса и качества жизни……...60

3.3. Оценка эффективности комплексной курортной терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени……...63

ГЛАВА 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ……74

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ…….79

ВЫВОДЫ……....95

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……97

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ……..98

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……..99

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - хроническое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, развивающееся у пациентов, не употребляющих алкоголь в дозах более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г - для женщин в сутки, при отсутствии других причин возникновения данной патологии [52, 158, 217].

Современная гепатология рассматривает НАЖБП как одно из самых распространенных заболеваний печени на планете [23, 52, 78, 110, 131, 202, 234, 235]. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения, при этом основной контингент - это, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения [12, 25, 64, 69, 93, 124, 233].

Прогрессирование заболевания от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита увеличивает риск развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы с высокой вероятностью летального исхода [50, 72, 99, 137, 140, 234]. Основными факторами риска развития НАЖБП являются метаболические нарушения: ожирение, метаболический синдром, гиперлипидемия и сахарный диабет 2 типа [14, 50, 64, 96, 140, 157].

Большая распространённость, прогрессирующее течение и неблагоприятные исходы НАЖБП приводят к огромным социально-экономическим потерям, что усугубляется недостаточной разработанностью оптимальной терапии этого заболевания. Актуальным остается поиск новых немедикаментозных методов лечения и профилактики НАЖБП, направленных на коррекцию жирового обмена и инсулинорезистентности – ведущих патогенетических факторов. В этом отношении природные и преформированные лечебные физические факторы, вследствие своей

саногенетической направленности, по-прежнему занимают лидирующее место в восстановительном и санаторно-курортном лечении НАЖБП [40, 81, 101, 102, 117, 118].

Все вышесказанное определило актуальность настоящего исследования, посвященного разработке новых методов немедикаментозной терапии НАЖБП на этапе санаторно-курортного лечения.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время имеется большое количество публикаций о результатах экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих об эффективности в лечении НАЖБП целого ряда фармпрепаратов: инсулиносенситайзеров - бигуанидов и тиазолидиндионов [36, 43, 64, 79, 218]; витамина Е [43, 79, 227]; статинов [36, 43, 59, 68, 111, 168]; урсодезоксихолевой кислоты [43, 64, 66, 112] и препаратов расторопши [20, 24, 47, 55, 71, 128, 133].

В то же время в восстановительном лечении заболеваний печени издавна и с хорошим эффектом используется аппаратная физиотерапия, в частности, ультразвук и ультрафонофорез лекарственных препаратов [2, 4, 7, 75, 89, 91], преимущественно с антиоксидантным действием, способных предотвращать гиперлипопероксидацию и повышать активность антиоксидантной защиты. Данное свойство особенно выражено у флавоноидов расторопши пятнистой. По результатам клинических исследований терапия силимарином эффективна как в отношении синдрома воспаления и цитолиза, так и в отношении фиброгенеза [20, 24, 28, 47, 71, 133].

Клинические и экспериментальные результаты, полученные учеными Пятигорского НИИ курортологии ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, показали, что применение питьевых МВ в санаторно-курортном лечении метаболических поражений печени способствует благоприятной динамике клинической симптоматики, функционального состояния печени, внутрипеченочной гемодинамики, липидного обмена, перекисного гомеостаза

и предупреждает прогрессирование патологического процесса [20, 24, 28, 47, 71, 133].

В курортной терапии патологии печени также широко применяются лечебные грязи, обладающие противовоспалительным, иммунорегулирующим, вазоактивным действием с повышением внутриклеточного метаболизма [30, 54, 116]. Определенный интерес в плане усиления биологического потенциала пелоидотерапии представляет масляный экстракт из иловой сульфидной грязи озера Большой Тамбукан – Тамбуил-масляный раствор, который может использоваться для фонофореза. Было показано, что этот препарат содержит уникальный липидный комплекс, компоненты которого обладают антиоксидантными свойствами, стимулируют иммунную систему, улучшают метаболизм [39, 46].

Таким образом, становится очевидной перспективность дальнейшего изучения эффективности различных немедикаментозных методов и их сочетаний в комплексной курортной терапии НАЖБП.

Цель исследования: Разработка и научное обоснование комплексного применения природных и преформированных лечебных физических факторов, фито- и пелоидопрепаратов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени для повышения эффективности санаторно-курортного лечения.

Задачи исследования:

1. Исследовать в исходном состоянии антропометрические, клинические, лабораторные и функциональные показатели, характеризующие функциональное состояние печени, портальную гемодинамику, инсулинорезистентность, перекисный гомеостаз, адипокиновый баланс, метаболический, психологический статус и качество жизни у пациентов с НАЖБП.

2. Изучить влияние традиционного санаторно-курортного лечения и его сочетания с ультразвуковой терапией на основные показатели патологического процесса в печени, портальную гемодинамику, инсулинорезистентность, перекисный гомеостаз, адипокиновый баланс,

метаболический, психологический статус и качество жизни пациентов с НАЖБП.

3. Изучить влияние комплексной курортной терапии с внутренним и наружным применением минеральных вод, фонофореза фитопелоидопрепарата на основные показатели патологического процесса в печени, портальную гемодинамику, инсулинорезистентность, перекисный гомеостаз, адипокиновый баланс, метаболический, психологический статус и качество жизни пациентов с НАЖБП.

4. В сравнительном аспекте оценить эффективность различных лечебных комплексов санаторно-курортной терапии НАЖБП по данным непосредственных и отдаленных результатов с определением устойчивости лечебного эффекта в послекурортном периоде.

Научная новизна

Впервые разработана и научно обоснована новая методика комплексной курортной терапии пациентов с НАЖБП с применением бальнеопитьевого лечения и фонофореза на область печени смеси масла расторопши с Тамбуил-масляным раствором.

Изучены некоторые механизмы взаимопотенцирующего и компарантного действия фонофореза фитопелоидопрепарата в сочетании с бальнеопитьевой терапией и их роль в нормализации обменных процессов в гепатоцитах, улучшении функционального состояния печени, снижении активности липопероксидации, активации энтероинсулярной оси с повышением чувствительности тканей к инсулину и коррекции метаболических нарушений, адипокинового дисбаланса, способствующих восстановлению физического и психического здоровья у пациентов с НАЖБП.

Установлено значимое влияние питьевых минеральных вод на метаболические процессы и инсулинорезистентность с выраженным влиянием на величину потери массы тела, а ультразвуковой терапии – на внутрипеченочную гемодинамику и функциональные пробы печени.

Доказано, что дополнительное включение в лечебный комплекс

фонофореза смеси масла расторопши пятнистой с Тамбуил-масляным раствором статистически более значимо улучшает метаболические процессы и функциональное состояние печени, перекисный гомеостаз и адипокиновый баланс, что достоверно повышает эффективность как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения и обеспечивает высокую медико-социальную значимость за счет повышения физической и социальной активности, работоспособности и улучшения качества жизни пациентов с НАЖБП.

Теоретическая значимость исследования

Работа является дальнейшим развитием теоретических представлений об этиопатогенезе НАЖБП и восстановительном лечении пациентов с данной патологией. С позиций доказательной медицины научно обоснована новая технология комплексного использования минеральной воды «Славяновская» для бальнеопитьевого приема в комбинации с фонофорезом смеси масла расторопши с Тамбуил-масляным раствором у пациентов с НАЖБП, основанная на мультифокальном и компарантном воздействии применяемых природных и преформированных физических факторов, фито- и пелоидопрепаратов на ведущие патогенетические звенья данного заболевания.

Практическая значимость исследования

Для внедрения в практическое здравоохранение предложена новая медицинская технология, которая повышает эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП и может использоваться в санаторно-курортных учреждениях, центрах и отделениях медицинской реабилитации, образовательных медицинских учреждениях, занимающихся вопросами последипломной подготовки и переподготовки медицинских кадров.

Методология и методы исследования

Исследование выполнялось в 2016-2020г.г. в рамках Государственного задания ФМБА России «Природные лечебные факторы Кавказских Минеральных Вод в оздоровлении, профилактике и санаторно-курортном лечении стажированных работников химической промышленности» (шифр:

«Санаторно-курортное лечение») рег. № НИОКТР АААА-А19-119121190009-4 в гастроэнтерологическом отделении Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в г. Железноводске.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013) после подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании в соответствии с приказом № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года.

Диссертационная работа является прикладным научным исследованием с обоснованием и разработкой новой лечебной методики, направленной на оптимизацию и совершенствование терапевтических мероприятий у пациентов с НАЖБП. Методологической основой явились научные исследования отечественных и зарубежных ученых по вопросам патогенеза, диагностики и лечения данного заболевания, в том числе в области немедикаментозной терапии. В исследовании использовались методы наблюдения, анализа, синтеза, обобщения и статистического сравнения результатов.

Объектом исследования явились пациенты с НАЖБП. Проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование эффективности применения природных и преформированных лечебных факторов, фито- и пелоидопрепаратов у данного контингента.

Изучались антропометрические, клинико-лабораторные и функциональные параметры в исходном состоянии и на фоне применения различных лечебных комплексов с оценкой функционального состояния печени и портального кровотока, липидного, углеводного и энергетического обменов, инсулинорезистентности, перекисного и гормонального гомеостаза, психологического статуса и качества жизни пациентов. Отдаленные результаты изучались через 12 месяцев после лечения анкетным методом.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанная новая методика санаторно-курортного лечения НАЖБП с внутренним и наружным применением минеральных вод Железноводского курорта в сочетании с фонофорезом смеси масла расторопши с Тамбуил-масляным раствором обладает более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с традиционной курортной терапией за счет мультифокального усиления саногенетического потенциала природных лечебных факторов направленным фитопелоидным и физиотерапевтическим воздействием.

2. Включение фонофореза смеси масла расторопши с Тамбуил-масляным раствором в комплекс санаторно-курортного лечения НАЖБП патогенетически обосновано вследствие выраженного взаимопотенцирующего и компарантного воздействия на основные механизмы заболевания, включая инсулинорезистентность, липопероксидацию, адипокиновый дисбаланс с результирующими эффектами улучшения клинических проявлений, функционального состояния печени, липидного, углеводного и энергетического метаболизма, портальной гемодинамики и антиоксидантного статуса.

3. Санаторно-курортное лечение неалкогольной жировой болезни печени с комплексным применением бальнеопитьевой терапии и фонофореза фитопелоидопрепарата повышает общую эффективность лечения по данным непосредственных наблюдений на 20%, а в отдаленные сроки (в катамнезе за 12 месяцев) у большинства пациентов способствует увеличению длительности ремиссии заболевания до 9-12 месяцев, снижению частоты временной нетрудоспособности и повышению уровня физического и психического здоровья.

Степень достоверности и апробация результатов

Научно-исследовательская работа является комплексным, рандомизированным, контролируемым, проспективным исследованием. Достоверность полученных результатов обоснована репрезентативностью исследуемых когортных групп (контрольная, сравнения и основная) и достаточным количеством пациентов с НАЖБП, включенных в исследование (120 человек), что соответствует принципам доказательной медицины.

Проведены корректное планирование и рациональное формирование выборок исследования, соблюдены критерии включения и невключения, использовались современные информативные методы исследования, статистическая обработка полученных результатов адекватная и соответствует исследованному материалу. Выводы и практические рекомендации логично и аргументированно вытекают из результатов исследования.

Материалы диссертации доложены на Юбилейной международной научно-практической конференции «ФГБУ ГНЦ ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России: 75 лет на страже здоровья людей» (Москва, 2021); Всероссийской конференции «Интегративная медицина: от диагностики до реабилитации. Гастроэнтерология» (Москва, 2022); VI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты санаторно-курортного лечения, медицинской реабилитации и спортивной медицины» (Ессентуки, 2022); XIII Конференции молодых ученых с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» (Москва, 2022); «Первом Всероссийском междисциплинарном конгрессе по непрерывному профессиональному образованию работников здравоохранения» (Москва, 2022).

Научные публикации

По материалам диссертации опубликованы 8 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах из перечня ВАК Минобрнауки Российской Федерации и 1 статья в научном издании, входящем в Scopus.

По результатам проведенного исследования разработаны и утверждены ФМБА России:

1. Пособие для врачей «Курортная терапия метаболических поражений печени с применением природных и преформированных физических факторов» (рег. № 14 - 2021, 2021 г).

2. Методическое пособие «Питьевая минеральная вода «Славяновская», модифицированная янтарной кислотой в комплексной курортной терапии метаболических и токсико-химических поражений печени» (рег.№ 54-20 2020).

Внедрение результатов в практику

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в лечебную практику Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России, санаториев Железноводского курорта: «Горный воздух» НКФ ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России; «Имени 30-летия Победы», «Дубрава».

Соответствие темы диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2 и 4 паспорта специальности 3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия в области изучения механизмов действия и безопасности применения немедикаментозных лечебных факторов для разработки новых методик санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП с использованием природных и преформированных физических факторов и фитопелоидопрепарата.

Личный вклад автора

Диссертант самостоятельно провел информационный поиск и анализ научной литературы, на основе которых были сформулированы цель и задачи, определены дизайн исследования, критерии включения и невключения, материал и методы исследования. Автор лично проводил набор клинического материала (120 пациентов с НАЖБП), антропометрическое и клиническое обследование пациентов в начале и конце санаторно-курортного лечения, статистическую обработку данных исследования и обсуждение полученных результатов, оформление диссертации, автореферата, научных публикаций и докладов.

Объем и структура работы

Диссертационная работа составлена в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки Российской Федерации, предъявляемым к кандидатским диссертациям (2021-2022) и содержит: введение, обзор литературы, материал и методы исследования, 2 главы результатов собственных исследований санаторно-курортного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Работа изложена на 123

страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 6 рисунками. Список литературы представлен 237 источниками (136 - отечественных и 101 - иностранных).

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, развивающееся у пациентов, не употребляющих алкоголь в дозах более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г – для женщин в сутки, при отсутствии других причин возникновения данной патологии [52, 158, 217].

Современная гепатология рассматривает НАЖБП как одно из самых распространенных заболеваний печени на планете [23, 52, 78, 110, 131, 202, 234, 235]. В структуре хронических заболеваний печени доля НАЖБП составляет около 70% [78, 110, 131]. В мире 25% населения страдает НАЖБП, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке, на Ближнем Востоке, в Азии, Соединенных Штатах и Европе [23, 43, 202, 206, 234, 235]. Исследования, проведенные в России, показали прогрессивный рост заболеваемости НАЖБП (в 2007 г. – 27%, а в 2014 г. – уже 37,1%), в результате чего НАЖБП заняла первое место среди заболеваний печени (71,6%) [37, 41, 43].

Согласно результатам открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG_L_01903 распространенность НАЖБП в Российской Федерации среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляла 27%; из них – у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит и 2,9% пациентов имели заболевание в цирротической стадии. При этом заболевание чаще всего выявлялось в следующих возрастных группах пациентов: 50-59 лет (31,1%), 40-49 лет (23,6%) и

60-69 лет (18,1%). Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП являлись: дислипидемия – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8% [37]. По результатам исследования DIREG-2 к 2015 году заболеваемость НАЖБП в Российской Федерации выросла до 37% [38, 41, 120].

Популяционное 20-летнее (с 1997 г.) наблюдение роста заболеваемости НАЖБП в американском сообществе показало, что за данный период заболеваемость увеличилась в 5 раз, причем самый высокий рост (7 раз) отмечен у молодых людей в возрасте 18-39 лет [138]. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения [25, 64, 69, 93, 124]. При этом основной контингент – это, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения [12, 233]. У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет по данным различных исследований до 75-90% [41, 49, 69, 152, 209, 226].

НАЖБП – это заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повреждением печени. Начальная стадия – простой стеатоз (избыточное накопление жира в форме триглицеридов в печени) имеет доброкачественный характер течения. Однако прогрессирование заболевания до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) увеличивает риск развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы с высоким риском летального исхода [50, 72, 99, 137, 140, 234].

Исследователи из США с использованием модели А.А. Маркова спрогнозировали более чем двукратный рост случаев НАЖБП и ее прогрессирующих форм к 2030 году. Смертность от заболеваний печени увеличится на 178%, что оценено как 78300 смертей в 2030 году. Таким образом, по прогнозам в период с 2015 по 2030 годы будет зафиксировано 800 тыс. смертельных случаев, ассоциированных с заболеваниями печени [52, 167]. Согласно прогнозу Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по

изучению ожирения (EASL-EASD-EASO) НАЖБП и ее прогрессирующая форма НАСГ к 2030 году будут главным показанием к трансплантации печени [168].

При естественном течении НАЖБП среди пациентов с простым стеатозом у 12-40% развивается НАСГ уже через 8-13 лет, в свою очередь НАСГ у 15% приводит к циррозу и печеночной недостаточности, а у 7% пациентов с циррозом печени (ЦП) в течение 10 лет заболевание прогрессирует до гепатоцеллюлярной карциномы [38, 83]. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в Великобритании, у 2% пациентов со стеатозом печени в течение 15–20 лет и у 12% пациентов с НАСГ в течение 8 лет отмечается прогрессирование НАЖБП в ЦП [111].

Актуальность проблемы НАЖБП для медицинского сообщества обусловлена и тем фактом, что имеется прямая ассоциация между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий с фатальными и нефатальными осложнениями (пациент либо погибает, либо становится временно/постоянно нетрудоспособным) [14, 66, 99, 191]. В условиях инсулинорезистентности (ИР) и ожирения печень становится одновременно и «органом-мишенью», и источником проатерогенных молекул, играющих важную роль в развитии асептического системного воспаления [37, 226]. Длительная гипертриглицеридемия в условиях ИР нарушает эндотелий-зависимую вазодилатацию, вызывает оксидативный стресс и является важнейшим фактором риска раннего атеросклероза [1, 50, 100].

Изменения в сердце при ожирении разнообразны и проявляются как структурными (гипертрофия различных отделов желудочков, предсердий, дилатация полостей), так и функциональными (систолическая и диастолическая дисфункция) нарушениями, которые трансформируются в сердечную недостаточность. Эти проявления представляют собой интегральный ответ на множественные гемодинамические и воспалительные факторы, которые ассоциируются с дисфункцией жировой ткани [22, 34, 73].

1.2. Факторы риска

Метаболические нарушения, ассоциированные с НАЖБП, по данным

метаанализа Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) и большинства других исследований включают: ожирение, метаболический синдром (выявляется у 70-90% пациентов с НАЖБП), гиперлипидемию и сахарный диабет (СД) 2 типа [14, 50, 64, 96, 140, 157]. Помимо этих факторов важную роль в развитии заболевания играют: возраст (частота НАЖБП увеличивается с возрастом), этническая принадлежность (частота выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы) и диетические факторы (высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск) [14, 50, 124, 190].

Среди множества факторов, способствующих развитию НАЖБП, по мнению большинства исследователей, особую значимость имеют ИР, гиперинсулинемия и висцеральное ожирение [61, 156, 175, 229]. НАЖБП считается печеночным компонентом метаболического синдрома (МС), поскольку ИР является общим патофизиологическим механизмом в их развитии [25, 35, 58, 61, 111, 123, 124, 142, 151, 180]. При наличии любых трех признаков, ассоциированных с ИР, - увеличение уровня глюкозы натощак или СД 2-го типа, гипертриглицеридемия, уменьшение содержания ХС ЛПВП, увеличение окружности талии и высокое артериальное давление существенно повышается риск развития НАЖБП [13, 61, 72, 99, 140]. Также установлено, что более 90% пациентов с НАЖБП и ожирением имеют хотя бы один из компонентов МС, при этом с увеличением их количества возрастает вероятность развития НАЖБП [критерии IDF 2005, 2006 гг. [49, 193, 195, 196].

В результате развития ИР у больных НАЖБП происходит снижение поглощения глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, ингибирование синтеза гликогена и триглицеридов в печени, активация гликолиза, липолиза и неогликогенеза [72, 85]. Увеличение циркуляции и окисления жирных кислот (ЖК) вызывает повреждение тканей, в том числе гепатоцитов, что характеризуется как липотоксичность [72, 85, 132].

ИР является нарушенным биологическим ответом на стимуляцию инсулином тканей-мишеней, в первую очередь печени, мышц и жировой ткани и рассматривается как самостоятельный фактор, способный определить развитие и

прогрессирование НАЖБП [49, 125, 214]. Развитие ИР приводит к компенсаторному увеличению выработки эндогенного инсулина, что в свою очередь усугубляет ИР. Этот порочный круг продолжается до тех пор, пока активность бета-клеток поджелудочной железы не перестанет адекватно удовлетворять потребность в инсулине, что приводит к гипергликемии. В то же время гиперинсулинемия (ГИ) через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов в мышцах усиливает ИР. Обладая мощным липотропным действием, ГИ способствует увеличению массы тела вследствие висцерального ожирения [79, 112, 124, 170]. Многочисленные исследования показали, что масса висцеральной жировой ткани, а не подкожная или общая жировая ткань, значимо коррелировала с ИР, МС, СД 2 типа и сердечно-сосудистыми событиями [154, 188, 220, 222]. Было доказано, что именно увеличение висцеральной жировой ткани приводит к развитию ИР и МС [188, 220, 222].

Висцеральная жировая ткань – это важный эндокринный орган, обладающий высокой метаболической активностью, способностью синтезировать и секретировать в кровоток множество гормоноподобных веществ, получивших название «адипокины» [21, 67, 124, 205, 215]. Адипокины являются регуляторными гормонами пептидной природы. В настоящее время известно большое количество адипокинов: лептин, резистин, адипонектин, фактор некроза опухоли-α (TNF-α), интерлейкин-6, интерлейкин-8, ангиотензиноген и другие [103, 108, 127, 155, 172, 179, 194]. Среди адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие составляющих МС, а в последующем и НАЖБП, наиболее изученными в настоящее время являются адипонектин и лептин [103, 108, 136, 145, 203].

Адипонектин (адипоцитокин) – гормон, секретируемый адипоцитами белой жировой ткани, главным образом, висцеральной области, является 224 аминокислотным полипептидом и относится к противовоспалительным цитокинам [67, 103, 183, 207, 215]. Адипонектин (АДН) секретируется в кровоток и в физиологических условиях циркулирует в плазме крови в высоких концентрациях [108, 111, 207]. АДН, являясь мощным протективным фактором,

оказывает многофункциональное действие – снижает глюконеогенез в печени и уровень циркулирующих жирных кислот (ЖК), активирует окисление ЖК в мышечной ткани и печени, препятствует накоплению липидов в клетках, поддерживает нормальный уровень липидного спектра крови, повышает чувствительность тканей к инсулину, оказывает антиатерогенное и противовоспалительное действие [92, 105, 107, 161]. Помимо этого, он предотвращает явления апоптоза и некроза в гепатоцитах за счет снижения выработки ФНО-α, поскольку повышение экспрессии гена ФНО-α при ожирении сопровождается увеличением степени выраженности ИР, что позволяет считать данный цитокин одним из ключевых медиаторов ее развития [50, 67, 132, 198, 216].

Аналитическое исследование, проведенное Mamaghani F. et al. в период 2008-2009г.г. показало, что концентрация АДН в сыворотке крови значительно снижалась при наличии ожирения. Установлена отрицательная корреляция АДН с ИМТ (r =-0,321), лептином (r =-0,139), глюкозой (r =-0,259), ХС ЛПНП (r =–0,125),

ТГ (r=–0,210), толщиной кожной складки трицепса (r=–0,145), соотношением ОТ/ОБ (r = –0,159) и положительную корреляцию с сывороточной концентрацией ХС ЛПВП; (r=0,218) у всех лиц (p<0,05) [194].

Уровни циркулирующего АДН, играющего ключевую роль в метаболических заболеваниях печени, значительно ниже при НАЖБП по сравнению с другими хроническими заболеваниями печени [145]. Количество АДН обратно коррелирует с процентным содержанием жира в теле взрослого человека и уровнем гликемии, при этом снижение концентрации гормона может привести к росту метаболических нарушений [132, 160, 194, 205, 230]. В ряде исследований обнаружена тесная отрицательная корреляция между уровнем АДН, инсулина и HOMA-IR, свидетельствующие об участии гипоадипонектинемии в развитии ИР [108, 147, 164, 182, 229, 231]. Соответственно повышение уровня АДН при патологиях, связанных с метаболическими нарушениями, предотвращает прогрессирование ИР [33, 108, 136, 144, 194, 203, 216, 229].

Лептин (ЛП) – пептидный гормон, регулирующий энергетический обмен и состоящий из 167 остатков аминокислот с молекулярной массой 16 КДа, способный регулировать количество и объем жира в депо жировой ткани [103, 224, 228, 236]. Он играет ключевую роль в развитии ожирения, являющегося серьезной медико-социальной и экономической проблемой современного общества [33, 97]. ЛП был открыт в 1994 году при позиционном клонировании у мышей гомозиготной линии ob/ob (модель ожирения, связанного с дефицитом лептина) [103].

Гормон циркулирует в кровотоке как в свободной, так и связанной со специфическими белками формах. Основной механизм действия ЛП заключается в передаче в гипоталамус информации об энергетических затратах и потребности в питании [5, 103, 204, 236]. Взаимодействие ЛП со специфическими рецепторами, расположенными в гипоталамической области, активирует выработку нервных импульсов, направленных в участки головного мозга, ответственные за регуляцию аппетита [5, 56, 204, 234].

Комплекс влияний ЛП при естественном регулировании пищевого поведения направлен на снижение потребности в пище, подавление аппетита и ускорение обменных процессов на периферии [56, 176, 216]. Снижение содержания гормона в крови вызывает голод, активизирует пищевое поведение, замедляет протекание обменных процессов. В мышцах и печени он тормозит энергоемкие анаболические пути метаболизма (синтез белков, холестерина, жирных кислот и триглицеридов) и стимулирует гликолиз, β-окисление ЖК [176, 216]. Все это предотвращает развитие липотоксикоза и отложение липидов в тканях при переедании; дефицит ЛП ведет к накоплению липидов в миоцитах и гепатоцитах [182, 216, 230].

Адипоциты выделяют лептин в кровоток прямо пропорционально массе жировой ткани и состоянию питания [56, 165, 174]. Повышение концентрации ЛП снижает аппетит и приводит к уменьшению массы тела [56, 176, 216]. Однако при ожирении, несмотря на то, что концентрация гормона в крови высокая, анорексигенный эффект гормона снижается [5, 16, 165]. Данное состояние принято называть лептинорезистентностью. Резистентность к ЛП определяется

снижением чувствительности или неспособностью мозга реагировать на гормон, что сопровождается нарушением функции ЛП подавлять аппетит или увеличивать расход энергии, что в конечном итоге приводит к избыточной массе тела, ожирению и другим нарушениям обмена веществ [17]. Лептинорезистентность развивается вследствие дефекта передачи внутриклеточных сигналов от лептинового рецептора или снижения транспорта ЛП через гематоэнцефалический барьер [16, 128, 146].

При ожирении наблюдается обратная связь между секрецией АДН и ЛП - при увеличении уровня ЛП снижается концентрация АДН [17, 108, 139, 187, 224]. В исследовании Al-Hamodi Z. et al. (2014г.) линейный регрессионный анализ показал, что у пациентов с ожирением АДН отрицательно коррелировал с ЛП. Помимо этого, выявлена отрицательная связь АДН с ИМТ, окружностью талии, инсулином и HOMA-IR; тогда как ЛП положительно коррелировал с ИМТ, окружностью талии, инсулином и HOMA-IR [139].

1.3. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени

Патогенез НАЖБП является сложным, многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, СД 2 типа и МС. В 1998 г. британские исследователи C.P. Day и O.F. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» – стеатогепатит [166]. Согласно этой теории, на первом этапе происходит накопление жира в гепатоцитах и звездчатых клетках в результате повышения поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости бета-окисления СЖК и повышения синтеза ЖК в митохондриях печени, снижения синтеза или секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и экспорта триглицеридов в составе ЛПОНП, что приводит к формированию стеатоза печени («первый удар»). На втором этапе, на фоне уже существующей жировой дистрофии, происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода – оксидативный стресс («второй удар»), который рассматривается как инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов,

формированию стеатогепатита с активацией процессов фиброгенеза с последующим развитием ЦП [50, 64, 110, 124, 157, 169].

В последующем теория «двух ударов» устарела, поскольку она неадекватна для объяснения нескольких молекулярных и метаболических изменений, происходящих при НАЖБП. В настоящее время патогенез заболевания все больше связывают с гипотезой мультифакторного параллельного воздействия, или «множественных параллельных ударов» («multiple parallel hits»). В соответствии с этой гипотезой развитие НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов - ИР, СЖК, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий на фоне оксидативного стресса, микробиоты кишечника, а также генетические и эпигенетические факторы [34, 38, 44, 64, 67, 85].

Как известно, β-окисление в нормальной печени происходит в митохондриях, но в условиях НАЖБП концентрация СЖК становится стабильно высокой, что и приводит к развитию феномена липотоксичности, которому принадлежит важнейшая роль в трансформации жировой инфильтрации печени в НАСГ. Установлено, что СЖК вследствие их активного метаболизма в митохондриях клеток тканей-мишеней становятся причиной ускоренного свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) [83, 126]. Свободнорадикальное окисление липидов – естественный биологический процесс, протекающий в каждой клетке организма, основными функциями которого являются постоянное обновление липидных структур и восстановление функциональной активности липидозависимых ферментов клеточных мембран. Избыточное образование свободных радикалов и токсических метаболитов (диеновые конъюгаты и МДА), оказывающих детергентный эффект на белки, ферменты, липопротеиды, нуклеиновые кислоты, приводят к клеточным повреждениям [70, 134, 135]. [70, 134, 135].

Продукция свободных радикалов и гидроперекисей липидов лимитируется антиоксидантной системой (АОС), которая является своеобразным буфером, препятствующим проявлению токсических эффектов активных форм кислорода

(АФК) [1, 53, 121]. Процесс антиоксидантной защиты начинается с цитохром с-оксидазы, которая осуществляет восстановление кислорода до воды. Затем включаются антиокислительные ферментные системы, локализованные в клетке (органеллы – митохондрии, микросомы). Эти ферментные системы предотвращают «утечку» АФК и уменьшают окислительную деструкцию биологических структур клетки. К числу антиокислительных ферментов относятся супероксиддисмутаза, каталаза, система глутатиона, глутатионпероксидаза и др. [26, 53, 70, 135].

В нормальных условиях в клетке сохраняется равновесие между уровнем свободнорадикального окисления и активностью антиоксидантных систем. Активация процессов свободнорадикального окисления сопровождается снижением активности ферментных систем антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [31, 62, 121, 122]. При патологии имеет место или избыточное образование продуктов ПОЛ, или депрессия антиоксидантных реакций, или одновременное нарушение данных процессов, что в итоге приводит к дестабилизации и деструкции клеточных мембран и некрозу клетки [53, 70, 134, 135].

Помимо этого, активно секретируемые жировой тканью медиаторы воспаления непосредственно повреждают мембраны гепатоцитов, вызывая активацию цитохрома Р450, усиливая ПОЛ и индуцируя развитие оксидативного стресса, что приводит к гибели гепатоцитов по механизму апоптоза и некроза с последующим развитием фиброзной ткани [64, 78, 95, 115, 170]. Однако до сих пор не выяснены точные механизмы фиброгенеза печени [50]. Фиброз выявляется у 20-37% пациентов с НАЖБП [45]. У 20% из них в течение 20 лет формируется цирроз с развитием печеночно-клеточной недостаточности. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60–80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ [163].

НАЖБП включает два различающихся по морфологическим характеристикам и жизненному прогнозу состояния: неалкогольный жировой гепатоз (стеатоз) и НАСГ. Неалкогольный жировой гепатоз определяется при

наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов без признаков их повреждения и в большинстве случаев имеет доброкачественное течение [8, 45, 61, 67, 79, 137]. НАСГ – более агрессивная форма НАЖБП, характеризующаяся некротически-воспалительными изменениями в клетках печени, которые развиваются в результате стеатоза и обладают потенциалом к прогрессированию в ЦП и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [38, 42, 61, 95, 99, 159, 180]. Тяжесть течения НАСГ значительно варьирует и зависит от формы заболевания, включающей фиброз, ЦП и ГЦК [61, 159, 180, 225].

По мнению ряда авторов, стеатоз развивается постепенно и в своем развитии проходит несколько стадий: 1) первоначальное накопление жиров в цитоплазме гепатоцита, которое не приводит к деструкции клетки, сохраняется ее внутренняя дифференциация; 2) развитие некробиоза клеток печени; 3) перестройка архитектоники печени и нарушение ее дольковой структуры [9, 41, 90].

Гистологически при НАЖБП чаще наблюдается стеатоз – накопление жира в перицентральной (центролобулярной) зоне, обычно макровезикулярный, но может быть микровезикулярным или смешанным [84, 90]. Более тяжелой формой является мелкокапельное повреждение, когда в цитоплазме клетки накапливаются включения фосфолипидов. Ядро клетки не смещается к периферии, а цитоплазма имеет пенистый вид. Такая перестройка клетки приводит к нарушению процессов окисления в митохондриях, дефициту энергии, некрозу клетки [36, 90].

При НАСГ гепатоциты находятся в состоянии баллонной дистрофии, в их цитоплазме обнаруживаются тельца Мэллори – конденсированные промежуточные филаменты цитоскелета. Воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами с локальным некрозом гепатоцитов в зоне инфильтрации [9, 35, 45, 216]. Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной дольки.

Фиброз печени в ранней стадии – перицеллюлярный и перисинусоидальный, который со временем трансформируется в «мостовидный»

с образованием соединительнотканных септ [9, 35, 41, 45, 84, 216].

1.4. Клиническая картина

В большинстве случаев НАЖБП является диагнозом исключения, поскольку протекает бессимптомно и выявляется случайно при проведении клинических, лабораторных и инструментальных исследований по поводу других заболеваний (артериальной гипертензии, ИБС, заболеваний периферических сосудов, ожирения, СД 2 типа и др.) [14, 34, 36, 72, 84, 190]. В большей степени это касается простого стеатоза, поскольку НАСГ может иметь определенную клинику в зависимости от активности процесса. Часть пациентов предъявляют жалобы, характерные для астенического и диспепсического синдромов: повышенная утомляемость, слабость, тошнота, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, нарушение стула [14, 64, 67, 68, 72, 79, 84].

При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний, связанных с метаболическими нарушениями. При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения [23, 31, 38, 43, 64, 79]. В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, появляются симптомы, которые служат проявлением печеночной недостаточности или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия, спленомегалия и асцит [14, 31, 43, 64, 67, 68, 79]. При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, край печени закруглен, умеренной плотности, с гладкой поверхностью, консистенция тестоватая [38, 43, 75, 128, 228]. При выраженном фиброзе печень становится плотной [43, 57, 64].

1.5. Диагностика

1.5.1. Лабораторная диагностика

На стадии стеатоза печени показатели биохимического анализа крови, как правило, не изменены. На стадии стеатогепатита возможно повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови, отражающее клеточную дистрофию, до уровня 4–5 норм [6, 31, 42, 57, 98, 216]. При этом у большинства пациентов преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ

соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе [42, 43]. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако, и при нормальных уровнях этих показателей нельзя с уверенностью исключить НАСГ и фиброз печени [42, 43, 149, 177].

Наиболее чувствительным и самым ранним маркером повреждения мембран гепатоцитов является гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), при НАЖБП повышение уровня ГГТП (обычно не более 2 норм) может быть первым биохимическим признаком заболевания. При НАЖБП отмечается также повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина [42, 43, 84, 98, 216]. Примерно у половины больных наблюдается дислипидемия, преимущественно проатерогенный сывороточный липидный профиль [31, 43, 66, 98, 150, 162, 216].

В рамках лабораторной диагностики НАЖБП целесообразно определение ИР для подтверждения генеза поражения печени в рамках МС. В рекомендациях EASL–EASD–EASO для этих целей предлагается использование HOMA-индекса, позволяющего выявить феномен ИР у пациентов без признаков СД [6, 168]. Расчет показателя HOMA-IR производится по формуле: инсулин плазмы натощак (мкед/мл) × глюкоза плазмы натощак (ммоль/л) / 22,5. Значение HOMA-IR>2,27 указывает на наличие ИР у пациента [200].

Методы неинвазивной диагностики данного заболевания и их диагностическая ценность обсуждаются практически во всех рекомендациях по диагностике и лечению этого заболевания [42, 43, 59, 64, 104, 115, 168]. В рекомендациях EASL–EASD–EASO (2016) отмечено, что если методы визуализационной диагностики недоступны, то возможно использовать индексы предиктивной диагностики стеатоза, основанные на лабораторных показателях [168]. Одним из неинвазивных тестов оценки стеатоза печени является тест NLFS (NAFLD liver fat score) [186], который рассчитывается по формуле: NLFS = –2,89 + 1,18 × метаболический синдром (да = 1, нет = 0) + 0,45 × СД 2 (да = 2, нет = 0) +

0,15 × инсулин (мЕд/л) + 0,04 × АСТ (Ед/л) – 0,94 × АСТ/АЛТ. По результатам теста: NLFS > - 0,640 свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86 % и специфичностью 71 % с точностью AUROC 0,86 [189].

Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: HSI = 8*(АЛТ / АСТ отношение) + ИМТ +2 (если женщина) +2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение HSI > 36,0 свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC = 0,812 [189].

В рекомендациях EASL–EASD–EASO (2016) приводится индекс стеатоза печени (FLI - fatty liver index), который был разработан G. Bedogni и соавт. [148]. FLI рассчитывается по формуле: FLI = (e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) - 15,745)/ (1 + e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) - 15,745) x 100. Результат <30 свидетельствует об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 – «серая зона»; ≥60 – предиктор стеатоза (при значении FLI ≥ 60 вероятность стеатоза >78 %).

Согласно литературным данным сравнения расчетных методов оценки стеатоза печени, все три перечисленных метода коррелируют с показателями гликемии, ИР, функцией β-клеток поджелудочной железы [6, 104, 181, 189, 210]. Индексы стеатоза печени не позволяют количественно исследовать жировые изменения печени, однако могут быть использованы для диагностики НАЖБП, а также выявления нарушений инсулиночувствительности и секреции инсулина [181].

Индексы HIS и FLI при сравнении с результатами УЗИ имеют высокую эффективность выявления при умеренной и выраженной степени стеатоза печени [210]. Индекс NLFS, по имеющимся данным изучения прогнозируемого и имеющегося стеатоза печени, предполагает более высокую диагностическую ценность у пациентов с СД 2 типа [189, 217].

Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) [148].

Показатель (индекс фиброза) рассчитывают по формуле: NFS = –1,675 + 0,037 – возраст (годы) + 0,094 – ИМТ (кг/м2) + 1,13 х гипергликемия натощак (или СД)*7 + 0,99 × АСТ/АЛТ – 0,013 × количество тромбоцитов (×109/л) – 0,66 × альбумин (г/дл). Значение NAFLD firbrosis score < –1,455, то предполагается отсутствие значительного фиброза (F0–F1 fibrosis); от -1,455 до 0,675 – «Серая зона»; значение >0,675 – предиктор фиброза (F3–F4 fibrosis).

1.5.2. Инструментальная диагностика.

Биопсия печени остается основным «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, поскольку она обеспечивает наиболее точную оценку степени и стадии заболевания [6, 104]. Однако проведение биопсии печени является дорогостоящей, инвазивной и потенциально рискованной и болезненной манипуляцией [154, 158]. Согласно европейских и российских рекомендаций (EASL–EASD–EASO, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению печени, Научного общества гастроэнтерологов России) в перечне методов, предлагаемых для скрининговой диагностики НАЖБП, одним из основных представлено ультразвуковое исследование (УЗИ) [43, 59, 168].

Ультрасонография обладает достаточной степенью точности при диагностике стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, его чувствительность составляет 60-94%, а специфичность – 66-97% [6, 43, 104, 141]. Ограничениями чувствительности метода является наличие стеатоза < 20 %, а также ИМТ обследуемого > 40 кг/м^2. УЗИ позволяет достоверно диагностировать стеатоз средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительную информацию о гепатобилиарной системе и рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики [6, 104, 109, 212].

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются: незначительное или умеренное увеличение размеров печени; диффузная неоднородность эхоструктуры печени; снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени); обеднение и сглаженность сосудистого рисунка, что связано с повышением эхогенности паренхимы печени

(сначала затруднена визуализация мелких сосудов, а затем и более крупных); признак «затухания» ультразвукового луча [6, 43, 57, 59, 90, 104, 209].

Преимуществами УЗИ печени являются: безопасность и низкая стоимость, что делает возможным проведение повторных исследований [192]. Недостатками – невозможность определять начальный стеатоз, отличать его от НАСГ, а также зависимость от габитуса пациента, что снижает значимость метода [10, 211].

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [6. 69, 93]. При КТ печени основными признаками НАЖБП служат: снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме оставляет 50–75 HU); более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки; более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени.

МРТ печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на Т1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира [6, 43, 109, 197, 213]. Однако указанные методы визуализации не позволяют провести дифференцирование стеатоза печени и НАСГ [43, 104, 197, 213].

Единственным методом, позволяющим неинвазивно оценить количество ТГ в печени, является метод протонной МР-спектроскопии [6, 141, 171]. Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени, однако малодоступна в клинической практике [63, 104].

Эластометрия позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К достоинствам метода относят: неинвазивность; воспроизводимость; больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый

объем ткани печени; быстрота и удобство применения (средняя продолжительность исследования 5 мин); немедленный ответ; оценка эффективности терапии [43].

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях: избыточной МТ (ИМТ >35 кг/м^2); выраженного стеатоза печени; значительной активности АЛТ и АСТ (выше верхней границы нормальных значений в 3 раза и более). Критерии успешного проведения исследования: интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности; не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования; не менее 60% успешных измерений [82, 184, 199].

Непрямая ультразвуковая эластография печени (транзиентная эластография) позволяет быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70 и 84% соответственно [82, 232]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90% [232]. Метод основан на свойстве механического колебания волн распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью [74, 223]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа [153].

Диагностическую ценность при НАЖБП представляют и методы оценки портального и внутрипеченочного кровотока [18, 29, 60, 113, 185]. Допплерография является неинвазивным методом УЗИ печеночного кровотока, при помощи которого выявлена зависимость между выраженностью поражения печеночной ткани и уровнем микроциркуляторных нарушений [60, 113, 114, 185]. У пациентов с НАЖБП наблюдаются структурно-функциональные изменения печени с увеличением ее размера, тенденциями к увеличению диаметра воротной вены, снижению объемных и линейных скоростей кровотока в воротной и селезеночной вене на фоне повышения индекса резистентности и снижения сплено-портального индекса, что представляет собой универсальный механизм

ремоделирования печени как органа-мишени при НАЖБП и ее сосудистого русла [18, 48, 51].

Уже на стадии стеатоза, когда отсутствуют какие-либо симптомы фиброза печеночной паренхимы (признаки ЦП), выявлены изменения портальной и печеночной гемодинамики в виде повышения удельного веса артериального кровотока, повышения жесткости стенок артериальных сосудов, увеличения индекса артериальной пульсации, свидетельствующие о хроническом повышении давления в системе печеночных артерий, а также патологические отклонения основных показателей кровотока в воротной вене [32, 51].

Исследование печеночного кровотока входит в стандарт диагностики ЦП, результаты которого используют для определения прогноза заболевания, выбора метода хирургического лечения и оценки его результатов [113, 114]. Изменение печеночного кровотока на уровне микроциркуляторного русла при естественном течении ЦП характеризуется снижением воротного (синусоидального) и увеличением артериального кровотока, «артериализацией» печеночного кровотока. Декомпенсация заболевания связана с прогрессивной редукцией и портального, и артериального печеночного кровотока, коррелирует со степенью тяжести функциональных нарушений печени [15, 113, 114].

1.6. Современные аспекты лечения

НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, поэтому современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс [8, 35, 45, 83, 124]. В клинических рекомендациях диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии.

Снижение массы тела (МТ) – это краеугольный камень лечения НАЖБП. Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение МТ оказывает положительное влияние на течение НАЖБП. Установлено, что при снижении МТ

на 5-7 % ослабляются проявления стеатоза и стеатогепатита, для устранения некровоспалительных изменений в печени необходимо снижение МТ на 7-10% [31, 43, 65, 72, 168, 221]. Проспективное исследование популяции пациентов с гистологически верифицированным НАСГ продемонстрировало, что потеря МТ 10% и более, способствовало более быстрому регрессу фиброза печени [173].

При наличии избыточной МТ необходимо добиваться ее плавного уменьшения, вначале на 10% и не более чем на 0,5-1,0 кг в неделю, затем не более чем на 1,6 кг в неделю [43, 124]. Быстрое уменьшение МТ может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным последствиям [43]. Пациентам с избыточной МТ необходимо соблюдать диету с калорийностью суточного рациона до 1500–1700 ккал, со снижением насыщенных жиров в пище и повышением пищевых волокон, растительной клетчатки [124]. При достижении целевых значений снижения МТ в большинстве рекомендаций целесообразным считается снижение калоража пищи на 500-1000 ккал в сочетании с увеличением регулярной физической нагрузки для достижения динамики снижения веса в 0,5-1 кг/нед. [6, 64, 168].

Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня ТГ и концентрации СЖК в плазме крови, а также уменьшения ИР. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса МТ и улучшения гистологической картины печени. Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями [11, 64, 143, 201].

Для пациентов с НАЖБП наиболее благоприятен средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности и содержания простых углеводов), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса [43, 64, 168]. Практически все современные диеты рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки) [43, 64, 168]. Актуальность включения в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остается дискутабельной. Эти

лекарственные средства являются препаратами для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАЖБП, но не являются препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ [43, 64]. По результатам ряда РКИ включение омега-3 ПНЖК представляется значимым в рамках диетотерапии пациентов с НАЖБП [43, 64].

1.6.1. Фармакотерапия

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2015) фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно при наличии фиброза печени. Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, но имеющим маркеры прогрессии заболевания (СД, МС, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [168]. Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени [6, 31, 43, 59, 64]. Для лечения НАЖБП предлагаются следующие лекарственные препараты.

Инсулиносенситайзеры. Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на ИР: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон). В пилотных исследованиях было показано, что метформин снижает ИР, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с НАЖБП. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП не рассматривается [36, 64].

Тиазолидиндионы (глитазоны) – это агонисты γ-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR-γ). Применение пиоглитазона ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с НАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня ТГ, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30-45 мг/сут

приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и ИР, а также нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [64, 79, 218]. Однако применение его в качестве препарата первой линии не рекомендуется [6, 36, 43, 64, 208].

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего СД. Применение витамина Е при лечении пациентов с СД, криптогенным ЦП, ЦП в исходе НАСГ или без морфологической верификации диагноза НАСГ не рекомендуется [43, 227]. В то же время при изучении отдаленных результатов применения витамина Е выявлено увеличение общей смертности, частоты геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования [31, 36, 79].

Гиполипидемические препараты. Статины рекомендуют принимать для коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако результаты клинических исследований, проводимых с целью оценки влияния статинов на НАЖБП per se, еще не получены. Наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина. Пациентам с компенсированной функцией печени терапия статинами не противопоказана [36, 43, 59, 68, 111]. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени [36, 43, 168].

Урсодезоксихолевая кислота. С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная ЖК, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула ЖК. Она обладает плейотропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим. Помимо этого, УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно и играет роль

патогенетического механизма повреждения печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях [43, 64, 66, 112].

Препараты расторопши. Действующим компонентом расторопши является силимарин – стандартизированный экстракт, полученный из плодов данного растения и содержащий примерно 70–80 % флавонолигнанов, среди которых главным и наиболее активным является силибин (силибинин). Гепатопротекторное действие препаратов расторопши обеспечивается несколькими механизмами, из которых наиболее важными являются антиоксидантные свойства и способность повышать регенерацию клеток печени [20, 24, 47, 55, 71, 133]. Помимо этого, при хронических заболеваниях печени силимарин оказывает антифибротическое, антитоксическое, противовоспалительное и метаболическое действие [20, 24, 28, 47, 133]. При хронических воспалительных и метаболических заболеваниях печени силимарин показывает эффективность и безопасность, превышающие таковые у средств фармакологического синтеза [20, 24, 48].

В исследовании Месниковой И.Л. и Хурсовой Р.В. (2015 г.) было доказано, что лечение НАЖБП препаратами расторопши в средних терапевтических дозах в течение 8 недель привело к статистически значимому улучшению клинической симптоматики, биохимических показателей крови, улучшению качества жизни по большинству шкал опросника RAND-36, отражающих физический, психический и социальный компоненты жизнедеятельности, а также состояния неспецифической адаптации организма, включая нервно-психическое и иммунноэндокринное звенья [71].

1.6.2. Физиотерапия

Ультразвуковая терапия и фонофорез лекарственных препаратов широко применяются в комплексном курортном лечении различных заболеваний печени. Физиологическое и лечебное действие ультразвука (УЗ) осуществляется комплексным воздействием трех основных факторов: механического, теплового и физико-химического на субклеточном и органном уровнях [2, 4, 7, 75, 89, 91]. Лечебное действие УЗ проявляется усилением репаративных процессов,

улучшением местного кровообращения, уменьшением интенсивности боли, повышением проницаемости биоструктур (клеточных мембран, сосудов, кожи). Последнее обусловлено преимущественно нетепловыми эффектами ультразвука и лежит в основе метода лекарственного ультрафонофореза. УЗ вызывает клеточный и тканевой микромассаж, повышает температуру зоны воздействия, является катализатором физико-химических, биохимических и биофизических процессов в организме, оказывает бактериостатический, бактерицидный, противовоспалительный, метаболический, иммунокорригирующий и аналгетический эффекты [2, 4, 7, 89].

Малая интенсивность ультразвука (0,2-0,4 Вт/см^2) оказывает стимулирующее действие, сосудорасширяющий эффект, улучшает внутриорганный кровоток [2, 4, 7, 89]. Озвучивание малоинтенсивным УЗ правого подреберья снижает проявления воспалительной реакции при воспалительных заболеваниях гепатобилиарной системы, способствует увеличению объемного кровотока и нормализации обменных процессов в ткани печени, благоприятно влияет на функциональное состояние печени с улучшением процессов желчеобразования и желчеотделения [7]. При компенсированных хронических гепатитах ультразвук назначается в импульсном или непрерывном режиме, лабильно с интенсивностью 0,2-0,4 Вт/см^2, время воздействия 6-10 минут. На курс лечения назначают 5-15 процедур, проводимых ежедневно или через день [7].

Ультразвук способен разрыхлять соединительную ткань, повышать проницаемость кожи и гистогематических барьеров, увеличивать диффузию и действие лекарств, усиливать транскапиллярный транспорт жидкостей [2, 4, 7, 89, 91]. Фонофорез (ФФ) представляет собой способ ультразвукового воздействия, при котором контактная среда содержит лекарственный препарат, предназначенный для введения внутрь организма с целью оказания местного или общего действия. Трасдермальное введение лекарственных препаратов имеет ряд преимуществ по сравнению с пероральным и инъекционным способами введения. Оно позволяет создать достаточную концентрацию лекарства в месте его введения за счет исключения частичных потерь лекарственной дозы как

вследствие пресистемного метаболизма препарата в печени, так и при всасывании его в желудке [2, 4, 7, 75, 89, 91].

В терапии болезней печени для ФФ целесообразно применение лекарственных препаратов с антиоксидантным действием, способных предотвращать гиперлипопероксидацию, деструкцию мембранных структур клеток и, одновременно, повышающих естественные возможности антиоксидантных систем защиты организма. Данное свойство достаточно выражено у флавоноидов, которые содержатся в расторопше пятнистой и придают ей уникальные гепатопротективные свойства. По данным клинических исследований терапия силимарином эффективна как в отношении синдрома воспаления и цитолиза, так и в отношении фиброгенеза [20, 24, 28, 47, 133].

1.6.3. Природные лечебные факторы

Питьевые минеральные воды (МВ) являются одним из важнейших компонентов в санаторно-курортном лечении больных с патологией органов пищеварения [27, 94]. В основе влияния питьевых МВ на организм человека лежит теория А. Н. Обросова [80] – рефлекторное действие МВ, реализуемое через нейрогуморальные и эндокринные механизмы. Экспериментальными и клиническими работами доказано, что питьевые МВ обладают многообразным действием на организм, дифференцировано и целенаправленно воздействуют на различные звенья патогенеза заболевания, повышают адаптивные и резервные возможности организма при минимальном риске развития побочных аллергических реакций [27, 86, 88, 94, 129].

В изучении механизма действия питьевого лечения МВ большинство исследователей акцентировали внимание на улучшении обменных процессов за счет нормализации функции гипофизарно-надпочечниковой системы, энтероинсулярной оси и продукции интестинальных гормонов [87, 119, 129]. Под влиянием МВ возрастает ранняя фаза секреции инсулина при пероральных нагрузках, что способствует нормализации гликогомеостаза [19, 27, 86, 88, 94, 129].

Клинические и экспериментальные исследования показали, что МВ, с одной

стороны, оказывают благоприятное действие на функции печени (нормализация обменных процессов в гепатоцитах, улучшение метаболизма жиров, противовоспалительное, желчегонное, антиоксидантное и мембрано-стабилизирующее действие), с другой стороны, за счет активации энтеро-инсулярной оси, повышения чувствительности тканей к инсулину способствуют коррекции метаболических и гормональных нарушений [3, 40, 81, 101, 102, 117, 118].

Научными исследованиями сотрудников Пятигорского НИИ курортологии ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России доказано, что комплексное курортное лечение метаболических и токсико-химических поражений печени с применением питьевых МВ различного физико-химического состава способствует благоприятной динамике клинических проявлений заболевания, улучшению функционального состояния печени, показателей внутрипеченочной гемодинамики, липидного обмена, перекисного гомеостаза и предупреждает прогрессирование патологического процесса [81, 101, 102, 116-118].

Лечебные грязи (пелоиды) обладают широким спектром терапевтической активности. Лечебное действие пелоидов обусловлено воздействием химического, механического и температурного факторов. Наибольшее значение имеет химический фактор – действие на организм содержащихся в грязях органических и неорганических биологически активных веществ (БАВ). Под влиянием пелоидов активируется и нормализуется ферментативное и свободнорадикальное окисление, увеличивается содержание БАВ – нейротрансмиттерных и гуморальных регуляторов: катехоламинов, ацетилхолина, серотонина, гистамина, ГАМК и др. Лечебные грязи оказывают противовоспалительное и иммунорегулирующее действие, нормализуют показатели белково-углеводных компонентов сыворотки крови, улучшают кровоснабжение тканей с повышением внутриклеточного метаболизма [30, 54, 76, 116].

В настоящее время расширяются возможности использования в медицине лечебных свойств пелоидов, сохраненных в препаратах лечебной грязи [30, 77, 106]. Пелоидные препараты представляют собой отгоны, отжимы, экстракты и

грязевые растворы и используются для внутреннего и наружного применения, а также для проведения физиопроцедур [30, 77, 106]. Приоритет исследований препаратов из Тамбуканской лечебной грязи принадлежит профессору А.Л. Шинкаренко (1955 г). Предложенный ею препарат обладает антибактериальным, регенерирующим и противовоспалительным действием [130]. Особый интерес представляет масляный экстракт из иловой сульфидной грязи озера Большой Тамбукан – Тамбуил-масляный раствор для внутреннего и наружного применения. Этот препарат содержит уникальный липидный комплекс – пигменты (каротиноиды и хлорофиллы), фосфолипиды (лецитин и кефалины), полярные моно-, ди-, триглицериды, стерины, свободные жирные кислоты, стериды (эфиры стеринов), эфиры жирных кислот, углеводороды (воски и др.) [39, 46]. Содержащиеся в препарате жирные ненасыщенные кислоты являются основным пластическим материалом биологических мембран. Каротины, содержащиеся в препарате, являются предшественниками витамина А, обладают антиоксидантными свойствами, стимулируют иммунную систему, улучшают клеточный метаболизм. Хлорофиллы укрепляют клеточную мембрану, а также усиливают иммунную функцию организма, ускоряя фагоцитоз [39, 46].

Однако, до настоящего времени оптимальная терапия НАЖБП еще не разработана и поиск новых методов доступной, рациональной терапии и профилактики этого заболевания остается чрезвычайно актуальным [43, 193, 235]. Поскольку своевременная терапия и исключение факторов риска может сопровождаться обратным развитием патологического процесса, актуальным представляется поиск немедикаментозных методов коррекции жирового обмена и ИР – ведущих факторов патогенеза НАЖБП. Природные и преформированные лечебные физические факторы, вследствие своей саногенетической направленности, по-прежнему занимают лидирующее место в разработках новых медицинских технологий профилактики и санаторно-курортного лечения НАЖБП [40, 81, 101, 102, 117, 118].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Дизайн исследования

Прикладное, рандомизированное, проспективное, контролируемое клиническое исследование

Объект исследования: Пациенты с НАЖБП



Рисунок1. Схема дизайна исследования

2.2. Объект исследования и критерии включения, невключения, исключения

Для выполнения цели и задач работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование в 2016-2020 г.г. на базе гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в рамках Государственного задания ФМБА России по теме «Природные лечебные факторы Кавказских Минеральных Вод в оздоровлении, профилактике и санаторно-курортном лечении стажированных работников химической промышленности» (шифр: «Санаторно-курортное лечение») рег. № НИОКТР АААА-А19-119121190009-4.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» (2013) после подписания информированного добровольного согласия на участие в исследовании в соответствии с приказом № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012 года.

Под наблюдением находились 120 пациентов с верифицированным диагнозом НАЖБП.

Критерии включения: пациенты с верифицированным диагнозом НАЖБП (неалкогольный стеатоз и стеатогепатит с минимальной степенью активности), в возрасте от 18 до 60 лет, наличием инсулинорезистентности (ИР) и индекса массы тела >25 кг/м^2; стадия фиброза не выше F1 (5,8-7,2 кПа); подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: другие заболевания печени (аутоиммунный, лекарственный, токсический, вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени, болезнь Вильсона, гемохроматоз и др.); прием алкоголя в гепатотоксических дозах: мужчины - более 30 г/день и женщины более 20 г/день (в пересчете на этанол).

Критерии исключения из исследования: развитие патологической бальнеореакции или аллергической реакции на масло расторопши и/или масляный экстракт из иловой сульфидной грязи «Тамбуил», несоблюдение требований протокола исследования.

2.3. Клинические методы исследования.

Клиническая характеристика пациентов с НАЖБП анализировалась в соответствии со следующими параметрами:

1. Антропометрические показатели включали: рост (м), МТ (кг), ИМТ, окружность талии (ОТ, см) и окружность бедер (ОБ, см), отношение ОТ/ОБ.

Рост пациентов измеряли с помощью ростомера, МТ - на электронных весах (весы напольные медицинские ВМЭН-200, Россия ОАО ТВЕС, № ФСР 2011/09964) в утренние часы натощак. ОТ и ОБ измерялись сантиметровой

лентой в соответствии с протоколом сбора данных Всемирной организации здравоохранения. ОТ измерялась в средней точке между нижним краем последнего прощупываемого ребра и верхней части гребня подвздошной кости; ОБ - вокруг самой широкой части ягодиц, при этом лента удерживалась параллельно полу. Проведение измерений у пациента осуществлялось в положении стоя, ступни вместе, руки в стороны, вес тела равномерно распределен, при нормальном дыхании, в фазе выдоха. Каждое измерение поводилось дважды, если величины различались в пределах 1 см, рассчитывалась средняя величина. Если же разница между двумя измерениями превышала 1 см, измерения повторялись дважды.

Критерием абдоминального ожирения являлась ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин (IDF, 2005). ИМТ рассчитывался по формуле: МТ (кг)/рост(м)^2. Степень ожирения определялась в соответствии с Классификацией ожирения по ИМТ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 1997 год (табл. 1).

Таблица 1 - Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Масса тела	ИМТ, кг/м^2
Дефицит массы тела	<18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела	25,0-29,9
Ожирение I степени	30,0-34,9
Ожирение II степени	35,0-39,9
Ожирение III степени	≥40

2. В клинической симптоматике учитывались 4 основных синдрома: болевой, диспепсический, астенический и гепатомегалия.

2.4. Лабораторные методы исследования

Биохимические исследования включали определение: уровня билирубина - набор реагентов для определения концентрации общего и прямого билирубина Билирубин-Ольвекс (003.002), Санкт-Петербург; активность АЛТ и АСТ - набор реагентов для определения активности

аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы АЛТ-РФ/АСТ-РФ-Ольвекс (001.006), Санкт-Петербург; ЩФ – набор реагентов для определения активности щелочной фосфатазы Щелочная фосфатаза-4-Ольвекс (009.004), Санкт-Петербург; ГГТП - набор реагентов для определения Гамма-ГТ [10х8;2х10 мл] 12013), Федеративная Республика Германия; глюкозы - набор реагентов Глюкоза (глюкозооксидазный метод) [4х100 мл] 10260, Федеративная Республика Германия; лактата - набор реагентов для определения концентрации молочной кислоты в биологических жидкостях энзиматическим колориметрическим методом (молочная кислота абрис+), «НПФ АБРИС+», С-Петербург; пирувата – набор реактивов для определения концентрации пировиноградной кислоты в крови энзиматическим UV-методом (Пируват UV-абрис), «НПФ АБРИС+», С-Петербург.

Иммуноферментный анализ проводился для определения показателей: каталазы – набор для количественного определения каталазы (Catalase (CAT) ELISA) [96х01] SEC418Hu, Китайская Народная Республика; глутатионпероксидазы - набор реагентов для количественного определения Glutathione Peroxidase (GPX4) ELISA) [96х01] SEC994Hu, Китайская Народная Республика; инсулина – набор реагентов для определения инсулина [96х01] 10-1113-01, Королевство Швеция; адипонектина – набор реагентов для количественного определения адипонектина (Adiponectin ELISA) [96х01] MD-E09, Федеративная Республика Германия; лептина – набор реагентов для количественного определения лептина (Leptin ELISA) [96х01] 749-2310, Китайская Народная Республика; МДА – окислительно-модифицированные липопротеиды низкой плотности (Oxidized LDL ELISA) [96х01] 10-1143-01, Королевство Швеция.

Липидный спектр исследовали на биохимическом анализаторе «БИОМ». Нормативные значения уровня изучаемых лабораторных показателей представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Показатели биохимического и иммуноферментного исследования крови у здоровых лиц (n=20)

Показатель	Нормативные значения Me (Q1; Q3)
Билирубин общий, мкмоль/л	15,7 (9,3; 19,8)
АЛТ, Ед/л	26,2 (21,6; 32,8)
АСТ, Ед/л	25,4 (20,5; 31,7)
ГГТП, Ед/л	27,8 (22,7; 33,5)
ЩФ, Ед/л	83,6 (68,7; 103,2)
ОХС, ммоль/л	4,52 (3,76; 5,12)
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,17 (1,92; 2,56)
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,62 (1,22; 1,86)
ТГ, ммоль/л	1,27 (1,12; 1,48)
МДА, мкМЕ/л	7,65 (6,23; 9,37)
ГП, нг/мл	17,6 (15,4; 20,8)
Каталаза, мкКат/л	15,6 (13,2; 19,7)
Лактат, ммоль/л	1,45 (0,68; 2,07)
Пируват, мкмоль/л	58,6 (44,8; 60,4)
Глюкоза, ммоль/л	4,57 (3,96; 5,18)
Базальный уровень инсулина, Ед/мл	8,9 (7,2; 10,6)
Индекс HOMA-IR	1,83 (1,32; 2,27)
АДН, мкг/мл	14,5 (10,8; 17,3)
ЛП, нг/мл	5,73 (2,57; 9,68)

Для оценки чувствительности к инсулину определяли индекс инсулинорезистентности (ИР) по методу HOMA (Homeostasis Model Assessment), используя формулу: HOMA - IR = глюкоза натощак (ммоль/л) х инсулин натощак (мк Ед/мл) / 22,5. Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в HOMA-IR, в нашем исследовании составило 2,27 (J. Hosker et al., 1985) [178], при превышении этого показателя пациенты считались инсулинорезистентными.

2.5. Функциональные методы исследования

Для диагностики стеатоза печени использовалась ультрасонография, поскольку данный метод обладает достаточной степенью точности у пациентов с НАЖБП, его чувствительность составляет 60-94%, а специфичность – 66-97%

[6, 43, 104]. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере Logiq F8 GE Healthcare (США), рег. № РЗН 2016/4337 от 21.08.2018.

Ультразвуковыми критериями стеатоза являлись: незначительное или умеренное увеличение размеров печени; диффузная неоднородность эхоструктуры печени; снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени); обеднение и сглаженность сосудистого рисунка, что связано с повышением эхогенности паренхимы печени; признак «затухания» ультразвукового луча, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен [6, 43, 57, 59, 90, 104, 209].

Помимо УЗИ оценка стеатоза печени проводилась согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016) с помощью индекса стеатоза печени FLI (fatty liver index), который был разработан G. Bedogni и соавт. [148]. FLI рассчитывался автоматизированным вычислением с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) [219] по формуле: FLI = (e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) - 15,745)/ (1 + e0,953 x loge (триглицериды) + 0,139 x (ИМТ) + 0,718 x loge (ГГТП) + 0,053 x (окружность талии) - 15,745) x 100. Результат <30 свидетельствует об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 – «серая зона»; ≥60 – предиктор стеатоза (при значении FLI ≥ 60 вероятность стеатоза >78 %).

Для оценки состояния портальной гемодинамики проводилась допплерография на ультразвуковом диагностическом аппарате Logiq F8 GE Healthcare (США). Анализировали следующие допплерографические параметры, характеризующие состояние портального кровотока, диаметр воротной вены (D), максимальную систолическую скорость кровотока (Vmax, см/с), конечно-диастолическую скорость кровотока (Vmin, см/с), максимальную линейную скорость кровотока, усредненную по времени (TAMX, см/с) и объемную скорость кровотока (Vvol, мл/м). Нормативные уровни изучаемых показателей допплерографии представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Показатели портальной гемодинамики у здоровых лиц (n=20)

Показатель	Нормативные значения Me (Q1; Q3)
D, мм	10,3 (9,7; 11,2)
Vmax, см/с	35,6 (32,6; 36,8)
Vmin, см/с	22,7 (20,8; 24,1)
TAMX, см/с	20,3 (17,8; 24,5)
Vvol, мл/м	1136 (1012; 1187)

2.6. Оценка психологического статуса

Для оценки психосоциального статуса применялись параметры из валидизированных шкал и опросников (табл. 4):

Таблица 4 - Параметры оценки данных психологического тестирования

Показатель	Нормативные значения Me (Q1; Q3)
Шкала Тейлора	
Высокий уровень тревожности	29,8 (25,7; 32,6)
Средний уровень тревожности	19,2 (15,5; 23,7)
Низкий уровень тревожности	3,1 (1,2; 4,7)
Шкала Спилбергера-Ханина	
Низкая тревожность	18,5 (14,7; 25,3)
Умеренная тревожность	36,3 (32,5; 41,8)
Высокая тревожность	47,8 (44,3; 50,6)
Шкала Занга	
Легкая депрессия	54,6 (50,9; 58,2)
Умеренная депрессия	63,5 (61,0; 67,6)

Использовались следующие шкалы и опросники:

1. Для измерения проявлений личностной тревожности использовалась шкала тревожности Тейлора (Taylor Manifest Anxiety Scale, TMAS).

2. Для определения уровня личностной и ситуативной тревожности применялась методика Спилбергера-Ханина.

3. Для самооценки депрессии использовалась шкала Занга (*Zung Self-Rating Depression Scale*).

Изучение КЖ в современной медицине является основным критерием эффективности лечебных мероприятий при различных хронических заболеваниях, в том числе НАЖБП. Использовался опросник MOS SF-36, который содержит 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал, позволяющих респондентам оценить свое состояние здоровья в настоящий момент (General Health - GH); физическое функционирование, которое отражает в какой степени здоровье лимитирует выполнение физических нагрузок (Physical Functioning - PF); влияние физического состояния на ролевое функционирование (Role-Physical Functionin – RP); влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование (Role-Emotional - RE); социальное функционирование, определяющее степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (Social Functioning - SF); интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью (Bodily pain - BP); жизненная активность - субъективная оценка настроения, энергичности, жизненных сил (Vitality - VT); самооценка психического здоровья (Mental Health - MH).

Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два основных показателя: душевный и физический компоненты здоровья. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что чем выше значение показателя - тем лучше оценка КЖ по выбранной шкале.

2.7. Методы лечения

2.7.1. Критерии оценки эффективности лечения

Оценка эффективности курортного лечения пациентов с НАЖБП проводилась с учетом динамики антропометрических, клинико-лабораторных и гемодинамических показателей, данных психологического тестирования и опросника КЖ. Использовались следующие критерии:

- «значительное улучшение» характеризовалось полным регрессом

проявлений клинических синдромов (болевого, диспепсического, астенического и гапатомегалии), снижением МТ (более 2,5 кг), степени выраженности абдоминального ожирения (по показателям ОТ и отношения ОТ/ОБ); нормализацией углеводного, липидного и энергетического обменов, показателей про- и антиоксидантной систем, функционального состояния печени и портального кровотока, физического и психического здоровья;

- «улучшение» - статистически значимое улучшение антропометрических показателей и клинической симптоматики, снижение массы тела более 2-х кг, улучшение большинства лабораторных и гемодинамических показателей, параметров физического и психического здоровья;

- «незначительное улучшение» - улучшение клинической симптоматики и антропометрических данных, параметров физического и психического здоровья, при этом основные лабораторные показатели: углеводного, липидного и энергетического обменов, про- и антиоксидантной систем, функционального состояния печени и портального кровотока не имели значимых благоприятных сдвигов;

- «без улучшения» оценивалось при отсутствии положительной динамики антропометрических, клинически-лабораторных и гемодинамических показателей или их незначительных сдвигах;

- оценка «ухудшение» характеризовалась усугублением имеющихся жалоб, объективных проявлений заболевания, клинически-лабораторных и гемодинамических показателей.

Отдаленные результаты курортной терапии оценивались анкетным методом через 12 месяцев после лечения. Критериями эффективности санаторно-курортного лечения в отдаленном периоде являлись: клиническая симптоматика, продолжительность ремиссии, количество листков нетрудоспособности и оценка КЖ с использованием опросника MOS SF-36.

2.7.2. Методы лечения

Методом простой рандомизации было сформировано 3 группы по 40

человек, получавших комплексное санаторно-курортное лечение в течение 21 дня.

Пациенты контрольной группы (КГ) получали базисную курортную терапию, включавшую: санаторно-курортный режим; лечебную ходьбу по терренкуру; лечебное питание - гипокалорийная диета (1700-1800 кКал); лечебную физкультуру (групповая при заболеваниях печени); внутренний прием маломинерализованной (3,6 г/л) слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой минеральной воды «Славяновская» (бальнеозаключение ФГБУ ПГНИИК ФМБА России от 25.08.17 № 836 скв. № 69-бис) в дозе 3,5 мл/кг массы тела, за 40 минут до еды, в теплом виде, 3 раза в день и минеральные ванны (МВ «Славяновская») температурой 36-37°С, продолжительностью 15 минут, через день, на курс лечения 8 процедур.

Пациенты группы сравнения (ГС) дополнительно к базисной получали ультразвуковую терапию (УЗТ) от аппарата для ультразвуковой терапии PULSON 400 (производитель Гимна Юнифи, Бельгия; регистрационный номер ФСР 2011/111017 от 03.11.2016) на проекцию печени (методика лабильная, режим непрерывный, частота 880 кгц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

Пациентам основной группы (ОГ) вместо УЗТ назначался фонофорез (ФФ) смеси масла расторопши пятнистой и масляного экстракта из иловой сульфидной грязи «Тамбуил» (в соотношении 1:1) на область печени (методика лабильная, режим непрерывный, частота 880 кгц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

Для ФФ использовались: аппарат для ультразвуковой терапии PULSON 400; натуральное масло из расторопши пятнистой (рег. № RU.77.99.88.003. Е.007315.07.15 от 01.07.2015 г.) и Тамбуил - масляный раствор из Тамбуканской грязи флаконы 100 мл (рег. № 003263/01 от 19.06.2009).

2.7.3. Методика отпуска минеральных ванн

Приём минеральных ванн назначается предпочтительно в первой половине дня, за 1-1,5 часа до или через 1-1,5 часа после приёма пищи.

Для отпуска процедуры ванна наполняется минеральной водой в объеме 200-250 литров, температурой 36-37°С.

Пациент должен лежать в ванне спокойно, верхняя часть груди (до нижней подмышечной складки) находится над уровнем воды.

Отпуск процедуры проводится под наблюдением медицинского персонала. Длительность процедуры – 15 минут.

После процедуры пациенту рекомендуется не вытираться, а промокнуть тело простыней/полотенцем, а затем отдохнуть в горизонтальном положении в течение 40-60 минут.

2.7.4. Методика ультразвуковой терапии

Ультразвуковая терапия проводилась от аппарата для ультразвуковой терапии PULSON 400. Воздействие ультразвуком осуществлялось через контактную среду (гель) легкими круговыми движениями по всей области проекции печени излучателем площадью 4 см², по лабильной методике, режим непрерывный, частота 880 кГц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут. Процедуры отпускались ежедневно, № 10 на курс.

2.7.5. Методика проведения фонофореза

На проекцию печени в области передних грудной и брюшной стенок деревянным шпателем тонким слоем наносились 3 мл смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора в соотношении 1:1. Озвучивание проводилось легкими круговыми движениями по всей области проекции печени излучателем площадью 4 см², по лабильной методике, режим непрерывный, частота 880 кГц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут. Процедуры отпускались ежедневно, 10 процедур на курс.

2.8. Методы статистического анализа

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием непараметрического анализа.

Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016 год).

Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.5.1) [219].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50). Количественные показатели, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных. Для определения различий между несвязанными выборками использовался U-критерий Манна-Уитни, между связанными выборками - T-критерий Вилкоксона.

Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Сила связи оценивалась согласно общей классификации корреляционных связей (по Ивантер Э.В., Коросову А.В., 1992), (табл. 5).

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным <0,05.

Таблица 5 - Общая классификация корреляционных связей

Интервал значений коэффициента корреляции (r)	Интерпретация
0,7–1	Сильная/тесная корреляция
0,5-0,69	Средняя корреляция
0,3-0,49	Умеренная корреляция
0,2-0,29	Слабая корреляция
0-0,19	Очень слабая корреляция

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика пациентов с неалкогольной жировой

болезнью печени, включенных в исследование

В исследование включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени, в трудоспособном возрасте – 51,3 (44,7; 58,6) лет, из которых мужчины составили 67 (55,8%) человек, женщины - 53 (44,2%), с длительностью заболевания 7,6 (5,3; 11,8) лет (рис. 2).

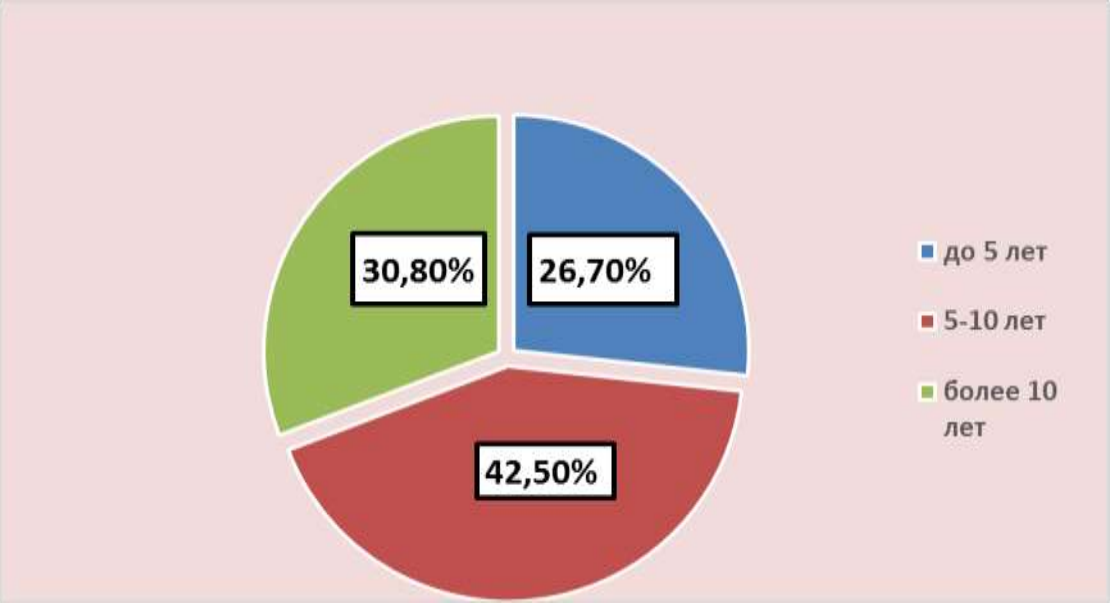


Рисунок 2. Распределение пациентов с НАЖБП по длительности заболевания

Как известно, НАЖБП имеет тесную ассоциативную связь с клиническими состояниями, объединяемыми в понятие МС: ожирением, СД 2, артериальной гипертензией (АГ) и дислипидемией. В наших исследованиях 22 (18,3%) человека наблюдались с СД 2 и 64 (53,3%) – с АГ. Помимо этого, 87 (72,5%) страдали ожирением и у 99 (82,5%) диагностирована дислипидемия.

Антропометрическое обследование включало показатели: ОТ, которая составляла у женщин – 93,6 (91,8; 96,3) см и у мужчин 113,3 (108,7; 116,2) см; масса тела - 94,5 (88,6; 100,8) кг при росте 163,3 (158,9; 168,8) см у женщин и 106,5 (95,6; 117,3) кг при росте 172,8 (165,6; 179,8) см у мужчин; ИМТ – у женщин 36,7 (34,3; 38,1) и у мужчин 37,2 (34,7; 38,8), а также отношение ОТ/ОБ – 1,02 (0,97; 1,06) и 1,05 (1,02; 1,09) соответственно.

Абдоминальное ожирение (АО), характерное для метаболических поражений печени, выявлено у 87 (72,5%) пациентов, из которых: I степень

ожирения диагностирована у 34 (28,3%), II степень - у 42 (35%) и III степень - у 11 (9,2%), избыточная МТ - у 26 (21,7%) и лишь 7 (5,8%) человек имели нормальную МТ (рис. 3).

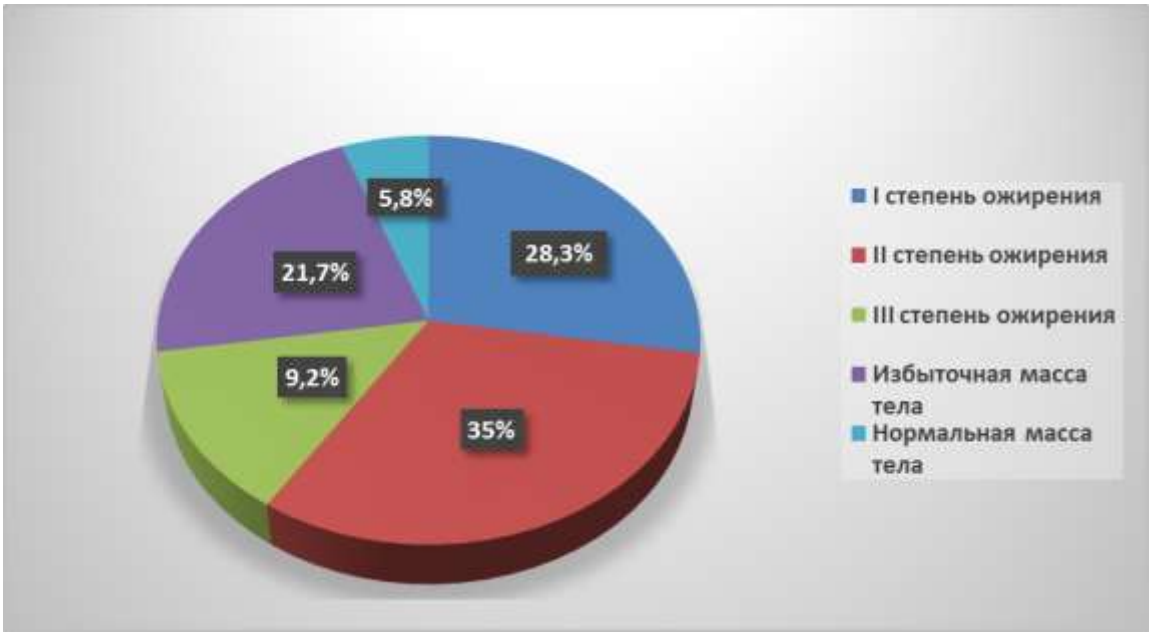


Рисунок 3. Распределение пациентов с НАЖБП по ИМТ

Корреляционный анализ выявил среднюю связь и высокий уровень значимости между показателями ОТ и ИМТ ($r=0,6529$, $p<0,001$), а также коэффициентом ОТ/ОБ и ИМТ ($r=0,5238$, $p=0,0014$).

Клиническая симптоматика характеризовалась наличием синдромов: болевого, диспепсического, астенического и гепатомегалии (рис. 4). Болевой синдром у 63 (52,5%) был невыраженным, характеризовался периодическими тупыми, ноющими боли в правом подреберье. Диспепсические явления у 95 (79,2%) проявлялись в виде тошноты, чувства тяжести в правом подреберье, метеоризма и нарушения стула (запоры, неустойчивый кашицеобразный стул или их чередование).

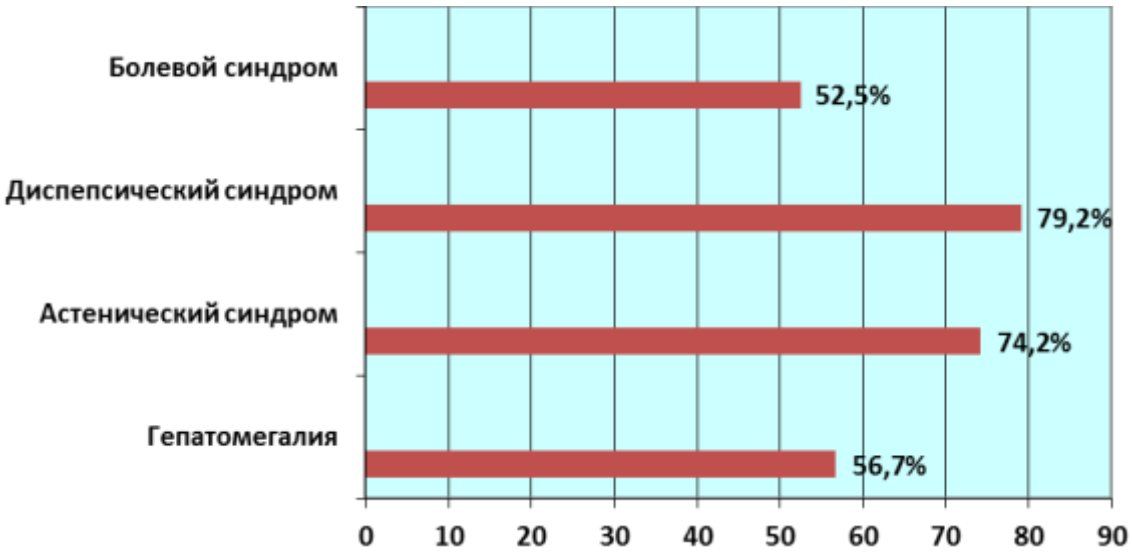


Рисунок 4. Частота клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП в исходном состоянии

Астеническое состояние у 89 (74,2%) характеризовалось слабостью, повышенной утомляемостью, сниженной работоспособностью, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, головной болью. Умеренная гепатомегалия физикальными методами исследования выявлена у 68 (56,7%) пациентов, в основном это увеличение правой доли печени на 3,9 (2,3; 5,0) см с закругленным краем и тестоватой консистенцией. Частота клинических синдромов и симптомов у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в начале лечения представлена в таблице 6.

Патологические отклонения лабораторных показателей в исходном состоянии отмечены у 116 (96,7%) пациентов. Так, у 92 (76,7%) выявлены умеренные изменения функциональных проб печени: повышение активности показателей цитолиза - АЛТ у 79 (65,8%) и АСТ у 59 (49,2%), при этом соотношение АСТ/АЛТ – коэффициент де Ритиса составил 0,85 (0,82; 0,88). Согласно клиническим рекомендациям [43] данный показатель не должен превышать 1,3. Коэффициент де Ритиса возрастает при выраженном фиброзе и алкогольной болезни печени, при которой его величина нередко >2 [43].

Таблица 6 - Частота клинической симптоматики в изучаемых группах пациентов с НАЖБП в исходном состоянии (n=120)

Показатель		КГ n=40		ГС. n=40		ОГ n=40		Всего n=120	
		абс.	%	абс.	%	абс	%	абс	%
Болевой синдром	Боли в правом подреберье	20	50	22	55	21	52,5	63	52,5
Диспепсический синдром	Тошнота	17	42,5	15	37,5	17	42,5	49	40,8
	Чувство тяжести в правом подреберье	27	67,5	29	72,5	27	67,5	83	69,2
	Метеоризм	21	52,5	22	55	23	57,5	66	55
	Нарушение стула	27	67,5	25	62,5	24	60	76	63,3
Астенический синдром	Слабость	30	75	29	72,5	29	72,5	88	73,3
	Повышенная утомляемость	32	80	30	75	31	77,5	93	77,5
	Сниженная работоспособность	31	77,5	32	80	30	75	93	77,5
	Нарушение сна	26	65	25	62,5	23	57,5	74	61,7
	Эмоциональная лабильность	30	75	33	82,5	31	77,5	94	78,3
	Раздражительность	27	67,5	25	62,5	24	60	84	70
	Головная боль	25	62,5	26	65	23	57,5	74	61,7
Гепато-мегалия	2-3см	13	32,5	15	37,5	13	32,5	41	34,2
	3,5-5,0 см	8	20	9	22,5	10	25	27	22,5

Повышение активности ферментов холестаза - ГГТП и ЩФ отмечено соответственно у 95 (79,2%) и у 79 (65,8%) пациентов с превышением нормативных значений <2 раз. Умеренное повышение содержания общего билирубина (не более 1,5 раз) наблюдалось у 47 (39,2%), (табл. 7).

В условиях накопления СЖК в гепатоцитах снижаются процессы митохондриального окисления с нарастанием активных форм кислорода и активацией процессов ПОЛ. При этом одним из мощнейших поставщиков свободных радикалов являются гепатоциты, а чрезмерная активность реакций свободнорадикального окисления ведет к формированию многих патологических

процессов, в том числе к развитию НАЖБП. К оксидативному стрессу приводит провоцирующий фактор - нарушение баланса между антиоксидантной и прооксидантной системами [1, 53, 121]. В наших исследованиях повышение активности процессов липопероксидации характеризовалось активацией прооксидантной системы – повышением МДА у 86 (71,2%) с параллельным снижением активности ферментов антиоксидантной защиты - глутатионпероксидазы и каталазы у 85 (70,8%) пациентов с отклонением от нормативных значений в пределах 1,5 раз (табл. 7).

Таблица 7 - Показатели функционального состояния печени и перекисного гомеостаза у пациентов с НАЖБП в исходном состоянии

Показатель	Показатели у здоровых лиц Me (Q1; Q3) (n=20)	Частота отклонений абс. (%) (n=120)	Показатели у пациентов с НАЖБП Me (Q1; Q3) (n=120)
Билирубин общий, мкмоль/л	15,7 (9,3; 19,8)	47 (39,2)	26,5 (24,3; 30,7)**
АЛТ, Ед/л	26,2 (21,6; 32,8)	70 (58,3)	48,5 (43,5; 53,8)**
АСТ, Ед/л	25,4 (20,5; 31,7)	52 (43,3)	44,8 (42,7; 49,6)**
ГГТП, Ед/л	27,8 (22,7; 33,5)	51 (42,5)	46,9 (43,8; 49,5)**
ЩФ, Ед/л	83,6 (68,7; 103,2)	49 (40,8)	143,5 (126,3; 165,1)**
МДА, мкМЕ/л	7,65 (6,23; 9,37)	87 (72,5)	12,4 (10,5; 14,8)**
ГП, нг/мл	17,6 (15,4; 20,8)	89 (74,2)	12,8 (10,8; 15,4)**
Каталаза, мкКат/л	15,6 (13,2; 19,7)	85 (70,8)	10,3 (8,9; 12,6)**

Примечание: ** – $p<0,001$ – критерий значимости различий по отношению к нормам показателям у здоровых лиц

В целом по группе обследованных пациентов с НАЖБП диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС, - нарушение липидного и углеводного метаболизма наблюдались у 117 (97,5%), (табл. 8).

Дислипидемия характеризовалась гиперхолестеринемией – у 92 (76,7 %), гипертриглицеридемией – у 84 (70%), повышением ХС ЛПНП у 88 (73,3%) и снижением ХС ЛПВП у 86 (71,7%) человек.

Известно, что патогенетической основой развития НАЖБП является феномен ИР, в основе которой лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала, а также снижение

чувствительности печеночной ткани к инсулину. Печеночная ИР обусловлена тем, что инсулин не оказывает ингибирующего действия на глюконеогенез, в связи с чем продукция глюкозы клетками печени повышается. В результате избыточного поступления СЖК происходит ингибирование процессов транспорта и фосфорилирования глюкозы с активацией глюконеогенеза. Эти процессы и приводят к снижению чувствительности к инсулину с компенсаторным увеличением выработки эндогенного инсулина и развитием гиперинсулинемии [49, 79, 112, 124, 125, 170, 214].

В наших исследованиях гиперинсулинемия, гипергликемия и соответственно увеличенный индекс HOMA-IR выявлены у 95 (79,2%) до уровней, превышающих нормативные значения в 1,5-2 раза (табл. 8).

Таблица 8 - Показатели липидного спектра, углеводного, энергетического обменов и адипокинов у пациентов с НАЖБП в исходном состоянии

Показатель	Показатели у здоровых лиц Me (Q1; Q3) (n=20)	Частота отклонений абс. (%) (n=120)	Показатели у пациентов с НАЖБП Me (Q1; Q3) (n=120)
ОХС, ммоль/л	4,52 (3,76; 5,12)	92 (76,7)	6,78 (5,83; 7,46)**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,17 (1,92; 2,56)	88 (73,3)	3,28 (3,07; 3,69)**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,62 (1,22; 1,86)	86 (71,7)	1,12 (0,93; 1,29)**
ТГ, ммоль/л	1,27 (1,12; 1,48)	84 (70)	3,17 (2,87; 3,65)**
Лактат, ммоль/л	1,45 (0,68; 2,07)	81 (67,5)	2,39 (2,28; 2,50)**
Пируват, мкмоль/л	58,6 (44,8; 60,4)	83 (69,2)	40,2 (36,6; 46,8)**
Глюкоза, ммоль/л	4,57 (3,96; 5,18)	91 (75,8)	6,28 (6,07; 6,42)**
Инсулин, Ед/мл	8,9 (7,2; 10,6)	89 (74,1)	16,3 (12,7; 18,5)**
Индекс HOMA-IR	1,83 (1,32; 2,27)	88 (73,3)	4,62 (3,38; 5,52)**
АДН, мкг/мл	14,5 (10,8; 17,3)	92 (76,7)	8,2 (6,7; 10,3)**
ЛП, нг/мл	5,7 (2,6; 9,8)	90 (75)	11,5 (9,8; 14,3)**

Примечание - ** $p<0,001$ – критерий значимости различий по отношению к нормам показателям у здоровых лиц

Как уже неоднократно отмечалось, основными факторами риска, запускающими патогенетический механизм НАЖБП, являются компоненты МС: повышение МТ тела по типу абдоминального ожирения и ИР. Учитывая взаимосвязь данных процессов, особое внимание следует обратить на их единую

гормонально-воспалительную основу, связанную с измененной секрецией адипокинов – гормонов жировой ткани, регулирующих энергетический гомеостаз практически всех систем организма. Лептин является одним из маркеров ожирения и МС, адипонектин - фактор протекции, он уменьшает ИР в печени, мышцах и жировой ткани [112, 124, 156, 175, 229]. Нами также выявлены характерные для метаболических поражений печени изменения уровней адипокинов - повышение лептина у 90 (75%) и снижение адипонектина у 92 (76,7%), (табл. 8).

В условиях адекватной оксигенации и при высокой скорости поглощения лактата равновесие смещается в сторону образования пирувата. При развитии гипоксии, когда происходит накопление NAD+ и H+, пируват не может быть дегидрогенизирован и реакция сдвигается в сторону образования лактата с изменением характера энергетического обеспечения органов, в том числе и печени, поскольку основным энергетическим субстратом становится лактат [67, 101]. У 79 (65,8%) пациентов с НАЖБП ухудшение энергетического обмена характеризовалось повышением лактата у 81 (67,5%) и снижением пирувата у 83 (69,2%) в среднем в 1,5 раза (табл. 8).

При анализе взаимосвязей исследуемых показателей была выявлена статистически значимая сильная, средняя и умеренная положительная корреляционная связь между показателями:

- функционального состояния печени: между АЛТ и АСТ ($r=0,9031$, $p<0,001$); ГГТП и ЩФ ($r=0,8172$, $p<0,001$); АЛТ и ГГТП ($r=0,8327$, $p<0,001$); АСТ и ГГТП ($r=0,8095$, $p<0,001$);
- абдоминального ожирения и показателями цитолиза, холестаза, липидного и углеводного обменов, лептина: между ОТ и АЛТ ($r=0,5432$, $p<0,001$); ИМТ и АЛТ ($r=0,4858$, $p<0,0003$), ИМТ и ГГТП ($r=0,4357$, $p<0,0015$), ОТ и ГГТП ($r=0,4524$, $p<0,0010$); ИМТ и ОХС ($r=0,6811$, $p<0,001$); ОТ и ОХС ($r=0,6392$, $p<0,001$); ОТ и ХС ЛПНП ($r=0,5944$, $p<0,001$); ИМТ и ХС ЛПНП ($r=0,5460$, $p<0,001$); ИМТ и инсулином ($r=0,6337$, $p<0,001$); ИМТ и глюкозой ($r=0,6237$, $p<0,001$); ИМТ и HOMA ($r=0,6402$, $p< 0,001$); ИМТ и лептином ($r=0,5532$, $p<0,001$);
- углеводного обмена и лептином: между инсулином и ЛП ($r=0,7137$, $p<0,001$);

глюкозой и ЛП (r =0,6834, p<0,001); HOMA и ЛП (r=0,7022, p<0,001);

- МДА и показателями цитолиза, холестаза, углеводного метаболизма: между МДА и АЛТ (r=0,5988, p<0,001); МДА и АСТ (r=0,5346, p<0,001); МДА и ГГТП (r=0,5242, p<0,001); МДА и инсулином (r=0,5477, p<0,001); МДА и HOMA (r=0,4657, p<0,0009).

Тесная и средняя сила отрицательной статистически значимой корреляционной связи установлена между показателями адипоцитокинов, а также между адипонектином и показателями цитолиза, холестаза, углеводного и липидного метаболизма, перекисного гомеостаза: между ЛП и АДН (r=-0,6962, p<0,001); АДН и АЛТ (r=-0,7055, p<0,001); АДН и глюкозой (r=-0,7350, p<0,001); АДН и инсулином (r=-0,8762, p<0,001); АДН и HOMA (r=-0,8377, p<0,001); АДН и ОХС (r=-0,7978, p<0,001); АДН и ХС ЛПНП (r=-0,5564, p<0,001); АДН и ТГ (r =-0,6317, p<0,001); АДН и МДА (r=-0,5854, p<0,001).

Таким образом, корреляционный анализ позволил уточнить особенности взаимосвязи метаболических процессов с абдоминальным ожирением и функциональным состоянием печени у пациентов с НАЖБП. Результаты корреляционного анализа соответствовали основным звеньям патогенеза НАЖБП, из которых определяющими являются метаболические нарушения - висцеральное ожирение с последующим расстройством липидного и углеводного обменов, приводящие к стеатозу печени и ИР с последующей активацией процессов свободнорадикального окисления липидов, стимулирующих прогрессирование заболевания и развитие осложнений.

Ультрасонография выявила у 75 (62,5%) пациентов гепатомегалию и у 100% - диффузные изменения паренхимы печени, характерные для НАЖБП: незначительное или умеренное увеличение размеров печени; диффузная неоднородность эхоструктуры печени; снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени); обеднение и сглаженность сосудистого рисунка, что связано с повышением эхогенности паренхимы печени; признак «затухания» ультразвукового луча, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен.

Помимо изучения клинико-лабораторных и ультрасонографических показателей проводился расчет индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index). Индекс FLI в пределах «серой зоны» - 47,8 (42,3; 56,8) отмечался у 99 (82,5%), а предиктор стеатоза – значения FLI 67,6 (62,5; 72,4) – у 21 (17,5%) пациентов.

В наших исследованиях подтверждены тесные и средней силы положительные корреляционные связи индекса FLI с рядом показателей, характеризующих абдоминальное ожирение, функциональное состояние печени, углеводный, липидный, энергетический обмены и перекисный гомеостаз с высокой значимой корреляцией ($p<0,001$ и $p<0,01$).

Сильная положительная корреляция FLI установлена со значениями ИМТ ($r=0,7218$, $p<0,001$); ОТ ($r=0,8649$, $p<0,001$); активностью АЛТ ($r=0,7373$, $p<0,001$) и ГГТП ($r=0,7144$, $p<0,001$); инсулином ($r=0,7390$, $p<0,001$), глюкозой ($r=0,8104$, $p<0,001$) и индексом HOMA ($r=0,7158$, $p<0,001$); ОХС ($r=0,8437$, $p<0,001$) и ХС ЛПНП ($r=0,7206$, $p<0,001$).

Положительная средней силы корреляционная связь индекса FLI установлена с ОТ/ОБ ($r=0,6650$, $p<0,001$); активностью АСТ ($r=0,6999$, $p<0,001$); уровнем ТГ ($r=0,6757$, $p<0,001$), ЛП ($r=0,5551$, $p<0,001$), лактата ($r=0,4553$, $p<0,0032$) и МДА ($r=0,5749$, $p<0,001$).

Отрицательная средняя и умеренная корреляция наблюдалась между FLI и АДН ($r=-0,6792$, $p<0,001$), ХС ЛПВП ($r=-0,03169$, $p=0,0301$), пируватом ($r=-0,4689$, $p<0,0062$), глутатионпероксидазой ($r=-0,5028$, $p=0,0021$) и каталазой ($r=-0,5227$, $p=0,0014$).

По данным допплерографического исследования портального кровотока у 101 (84,2%) отмечались изменения показателей скоростных характеристик - невыраженное (на 10-17%) снижение максимальной систолической (Vmax), конечно-диастолической (Vmin) и максимальной линейной, усредненной по времени (TAMX), а также повышение объемной (Vvol) скоростей кровотока в воротной вене, при этом диаметр вены не менялся (табл. 9).

Таблица 9 - Параметры кровотока в воротной вене у пациентов с НАЖБП в исходном состоянии

Показатель	Показатели у здоровых лиц Me (Q1; Q3) (n=20)	Показатели у пациентов с НАЖБП Me (Q1; Q3) n=120)
D, мм	10,3 (9,7; 10,8)	10,7 (10,3; 11,2)
Vmax, см/с	35,6 (32,6; 36,8)	29,7 (26,2; 32,30)*
Vmin, см/с	22,7 (20,8; 24,1)	21,3 (19,2: 23,4)
TAMX, см/с	27,8 (26,2; 30,5)	23,6 (21,7; 25,8)*
Vvol, мл/м	1286 (1227; 1345)	1358 (1286; 1389)*

Примечание - * $p<0,05$ – критерий значимости различий по отношению к показателям у здоровых лиц

3.2. Анализ психологического статуса и качества жизни

У пациентов с НАЖБП характерными эмоциональными нарушениями являлись: неврозоподобная симптоматика с доминированием астенического симптомокомплекса и личностная тревожность. Наиболее часто встречались невротические состояния в виде беспокойства, напряженности, раздражительности, невротической депрессии, ипохондричности.

По шкале Тейлора средний уровень тревожности отмечен у 49 (40,8%) и высокий – у 27 (22,5%), а по шкале Спилбергера-Ханина – у 53 (44,2%) и у 26 (21,7%) соответственно. У всех пациентов личностная тревожность преобладала над ситуационной с астеническими и фобическими компонентами в структуре тревожной личности.

Депрессивное состояние характеризовалось тревожной окраской, наличием фобических и тревожно-ипохондрических переживаний. Согласно шкале Занга депрессия выявлена у 62 (51,6%), из них - у 37 (30,8%) легкая и у 25 (20,8%) умеренная, остальные 48,4% не имели признаков депрессии. Результаты психологического тестирования пациентов с НАЖБП в начале лечения представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Показатели психологического тестирования у пациентов с НАЖБП в исходном состоянии

Показатель	Всего (n=120)	
	абс. (%)	Me (Q1; Q3) (в баллах)
Шкала Тейлора		
Высокий уровень тревожности	27 (22,5)	28,8 (26,7; 31,4)
Средний уровень тревожности	49 (40,8)	19,7 (16,8; 21,9)
Низкий уровень тревожности	44 (36,7)	3,6 (2,7; 4,5)
Шкала Спилбергера-Ханина		
Низкая тревожность	41 (34,2)	20,7 (17,2; 24,9)
Умеренная тревожность	53 (44,2)	37,5 (33,4; 42,8)
Высокая тревожность	26 (21,6)	48,2 (44,5; 50,3)
Шкала Занга		
Легкая депрессия	37 (30,8)	53,8 (51,3; 57,6)
Умеренная депрессия	25 (20,8)	63,1 (60,8; 65,5)

Изучение КЖ в современной медицине является одним из основных критериев эффективности лечебных мероприятий при различных хронических заболеваниях, в том числе НАЖБП.

Характер течения заболевания, его клинические проявления с учетом психологических особенностей, оказывают влияние в целом на КЖ пациентов, проявляясь в снижении физического (слабость, быстрая утомляемость) и эмоционального (снижение настроения, энергичности, жизненных сил) состояния, влияющего на жизненно важные области социального и личностного функционирования. Снижение показателей КЖ в 1,7-1,8 раза отмечено у 115 (95,8%) пациентов с НАЖБП (табл. 11).

Таблица11 - Показатели качества жизни у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в исходном состоянии

Показатель		КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)
Физический компонент здоровья	Физическое функционирование (PF)	61,6 (57,5; 66,3)*	60,6 (56,7; 65,8)*	59,7 (56,0; 65,5)*
	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	63,2 (58,8; 66,1)*	62,7 (57,8; 65,6)*	61,5 (56,3; 65,4)*
	Интенсивность боли (BP)	74,5 (70,2; 78,7)*	72,7 (68,5; 77,8)*	71,3 (67,4; 76,1)*
	Общее состояние здоровья (GH)	59,8 (55,6; 64,7)*	60,7 (56,9; 65,8)*	59,2 (55,4; 63,9)*
Психологический компонент здоровья	Жизненная активность (VT)	57,2 (53,5; 62,5)*	56,5 (52,8; 61,7)*	55,7 (51,5; 60,6)*
	Социальное функционирование (SF)	54,5 (50,6; 61,4)*	53,8 (49,7; 60,6)*	52,6 (47,4; 59,3)*
	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	65,7 (61,5; 69,8)*	63,6 (59,3; 67,9)*	62,8 (58,7; 68,2)*
	Самооценка психического здоровья (MH)	68,5 (62,7; 73,6)*	66,2 (61,6; 70,8)*	65,4 (59,7; 69,5)*
Суммарный компонент здоровья	Физическое здоровье (PH)	59,7 (53,5; 65,8)*	58,2 (52,6; 63,7)*	57,3 (51,8; 62,4)*
	Психическое здоровье (MH)	61,6 (56,5; 64,8)*	60,8 (55,9; 64,1)*	59,5 (54,7; 64,2)*

Примечание - *p<0,001 – значимость различий по отношению к нормальному уровню показателей

У пациентов с НАЖБП исследование КЖ показало его прямую зависимость от актуального физического и эмоционального состояния. Общая низкая оценка своего здоровья (в сравнении с нормативными данными) подчеркивается склонностью больных к ипохондрическим и сенситивным типам переживания болезни, проявляющемся в снижении уровня социального функционирования.

Тревога и депрессия оказывают отрицательное влияние на КЖ, утяжеляют течение основного заболевания, существенно сказываясь на общем самочувствии пациентов с НАЖБП. Повышенные уровни тревоги и депрессии наиболее важно коррелируют с показателями психического ($r=0,7206$, $p<0,001$) и физического

(r=0,6799, p<0,001) здоровья. Отмечена положительная тесная и средней силы корреляционная связь с высокой статистической значимостью.

3.3. Оценка эффективности комплексной курортной терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Курсовое санаторно-курортное лечение 120 пациентов с НАЖБП оказало благоприятное влияние на клинико-лабораторные и функциональные показатели.

При сравнительном анализе динамики клинической симптоматики в изучаемых группах отмечено, что дополнительное включение в традиционный лечебный комплекс (бальнеопитьевой прием МВ «Славяновская») УЗТ способствует статистически значимым изменениям клинической симптоматики, повышая частоту улучшения на 10-12% (p<0,005). Усиление лечебного эффекта ультразвука удалось получить за счет применения ФФ фитопелоидопрепарата в ОГ пациентов, достигнув повышения частоты улучшения в этой группе на 10% по отношению к ГС (p<0,05) и на 20% в сравнении с КГ (p<0,001), (рис. 5).

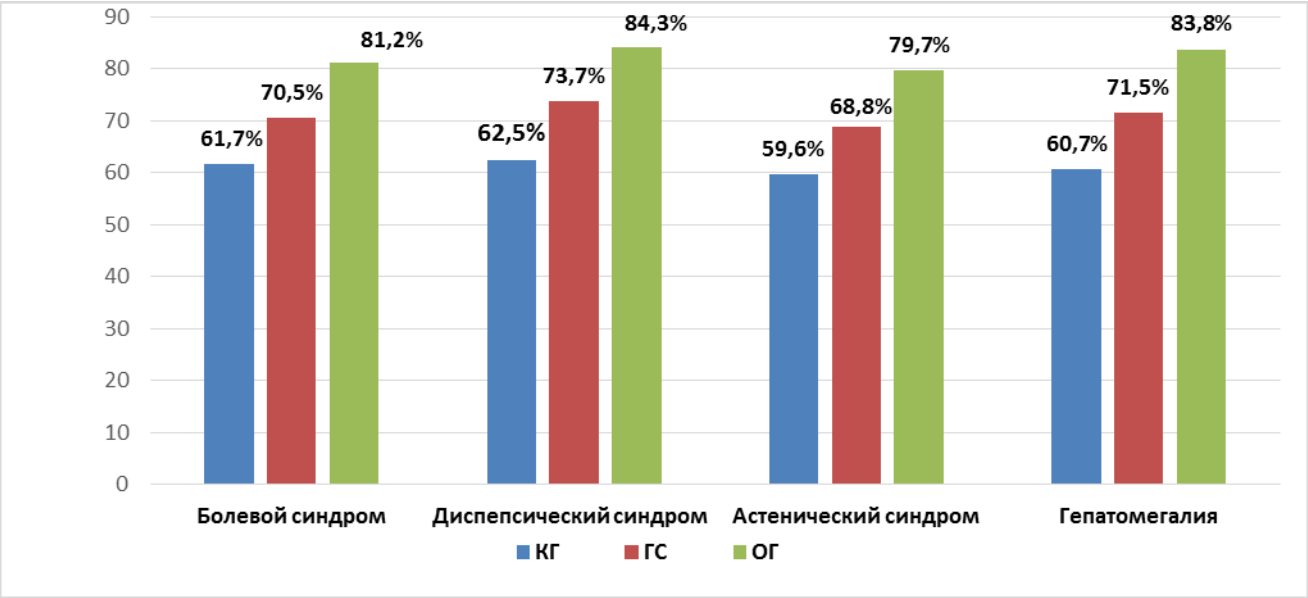


Рисунок 5. Частота улучшения (%) клинической симптоматики у пролеченных пациентов в изучаемых группах

Благоприятные изменения касались всех синдромов, но в большей степени они проявились в исчезновении абдоминальной боли, диспепсических симптомов и уменьшении размеров печени (табл. 12).

Таблица 12 - Динамика клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель		Наблюдение	КГ (n=40)		ГС (n=40)		ОГ (n=40)	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
Болевой синдром	Боли в правом подреберье	до	20	50	22	55	21	52,5
		после	11*	27,5*	6**	15**#	2**	5**^
Диспепсический синдром	Тошнота	до	17	42,5	15	37,5	17	42,5
		после	8**	20**	5**	12,5**#	3**	7,5**^
	Чувство тяжести в правом подреберье	до	27	67,5	29	72,5	27	67,5
		после	12**	30**	7**	17,5**#	2**	5**^
	Метеоризм	до	21	52,5	22	55	23	57,5
		после	11**	27,5**	6**	15**#	3**	7,5**^
	Нарушение стула	до	27	67,5	25	62,5	24	60
		после	13**	32,5**	9**	22,5**#	5**	12,5**^
Астенический синдром	Слабость	до	30	75	29	72,5	29	72,5
		после	17**	42,5**	12**	30**#	7**	17,5**^
	Повышенная утомляемость	до	32	80	30	75	31	77,5
		после	15**	37,5**	10**	25**#	6	15**^
	Сниженная работоспособность	до	31	77,5	32	80	30	75
		после	15**	37,5**	11**	27,5**#	6**	15**^
	Нарушение сна	до	26	65	25	62,5	23	57,5
		после	14**	35**	11**	27,5**	7**	17,5**^
	Эмоциональная лабильность	до	30	75	33	82.5	31	77,5
		после	15**	37,5**	11**	27,5**#	8**	20**^
	Раздражительность	до	27	67,5	25	62,5	24	60
		после	14**	35**	10**	25**#	6**	15**^
	Головная боль	до	25	62,5	26	65	23	57,5
		после	13**	32,5**	9**	22,5**#	5	12,5**^
Гепатомегалия		до	21	52,5	24	60	23	57,5
		после	10**	25**	7**	17,5**	4	10**^

Примечание - * p<0,05, ** p<0,01 - значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона для зависимых выборок; # p<0,05 - значимость различий между КГ и ГС; ^ p<0,05 - значимость различий между КГ и ОГ по критерию Манна-Уитни для независимых выборок

Изменения ритма, режима и калорийности питания, повышение двигательной активности, внутренний прием маломинерализованной МВ «Славяновская» благоприятно отразились на динамике МТ, которая снизилась на 2,9 (2,6; 3,3) кг (табл. 13). Маломинерализованные МВ за счет меньшей солевой нагрузки оказывают более выраженное влияние на величину потери МТ по сравнению с МВ средней минерализации, широко применяемых в лечении НАЖБП [19, 40, 118].

В наших исследованиях снижение МТ произошло во всех трех группах пациентов без статистически значимых различий, что объясняется наибольшим «вкладом» питьевых МВ в общую эффективность комплексного санаторно-курортного лечения НАЖБП.

Таблица 13 - Динамика массы тела у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	Р по критерию Манна-Уитни		
					p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
МТ, кг мужчины	до	108,3 (96,6; 120,5)	103,6 (94,3; 115,8)	105,7 (98,5; 117,6)	p=0,118	p=0,246	p=0,479
	после	105,6 (93,9; 117,4)	100,6 (91,5; 112,9)	102,6 (95,6; 114,5)			
МТ, кг женщины	до	93,8 (87,9; 99,7)	95,7 (89,6; 102,3)	94,3 (88,7; 101,2)	p=0,365	p=0,748	p=0,081
	после	90,9 (85,0; 96,8)	92,8 (88,5; 99,2)	91,2 (85,5; 98,0)			
ИМТ мужчины	до	38,4 (36,6; 39,8)	36,7 (35,4; 38,5)	37,5 (35,8; 39,2)	p=0,076	p=0,253	p=0,093
	после	37,2 (35,5; 38,6)	35,5 (34,2;37,3)	36,4 (34,7; 38,0)			
ИМТ женщины	до	36,7 (34,6; 37,3)	37,2 (35,3; 38,1)	36,5 (34,8; 37,8)	p=0,364	p=0,569	p=0,077
	после	35,6 (33,3; 36,2)	35,9 (34,3; 36,8)	35,4 (33,5; 36,6)			
ОТ/ОБ мужчины	до	1,18 (1,14; 1,23)	1,15 (1,12; 1,19)	1, 16 (1,13; 1,21)	p=0,342	p=0,464	p=0,231
	после	1,15 (1,12; 1,20)	1,13 (1, 09; 1,16)	1,12 (1,08; 117)			
ОТ/ОБ женщины	до	1,09 (1,05; 1.12)	1,12 (1,08; 1,15)	1,10 (1,06; 1,12)	p=0,737	p=0,682	p=0,558
	после	1,06 (1,03; 1,09)*	1,10 (1,05; 1,13)	1,07 (1,04; 1,09)			

Примечание - p_{1-2} - значимость различий между КГ и ГС; p_{1-3} - значимость различий между КГ и ОГ; p_{2-3} - значимость различий между ГС и ОГ по критерию Манна-Уитни для независимых выборок

Преимущество лечебных комплексов с дополнительным применением УЗТ и ФФ фитопелоидопрепарата значимо проявилось в улучшении лабораторных и функциональных показателей. Благоприятные сдвиги функциональных проб печени касались пигментного обмена, показателей цитолитического и холестатического синдромов и характеризовались снижением уровня билирубина и ферментов – трансаминаз, ГГТП и ЩФ. Патологические уровни показателей функционального состояния печени снизились в ОГ у 85% на 43,7% - 59,8%, в ГС у 75% на 30,2% - 40,4% и в КГ у 67,5% на 15,6% - 27,2% с наиболее высокой значимостью различий КГ и ОГ ($p_{1-3} < 0,001$), а также ОГ и ГС ($p_{2-3} < 0,01$) и менее значимым различием КГ и ГС ($p_{1-2} < 0,05$), (табл. 14).

Таблица 14 - Динамика показателей функционального состояния печени и перекисного гомеостаза у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	Р по критерию Манна-Уитни		
					p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Билирубин, мкмоль/л	до	26,3 (23,8; 28,3)	25,5 (22,6; 27,8)	27,3 (24,7; 29,5)	p=0,0028	p<0,001	p=0,0076
	после	21,4 (18,6; 24,8) *	17,8 (15,2; 19,5) *	15,6 (11,3; 16,4) **			
АЛТ, Ед/л	до	48,6 (44,6; 51,7)	47,8 (43,2; 50,4)	49,4 (44,9; 53,6)	p=0,0032	p<0,001	p=0,0018
	после	43,8 (38,7; 46,2) *	37,6 (33,8; 42,7) *	29,5 (25,2; 35,7) **			
АСТ, Ед/л	до	44,6 (40,1; 48,8)	43,9 (39,2; 45,8)	45,0 (41,8; 50,1)	p=0,0037	p<0,001	p<0,001
	после	39,1 (34,8; 43,0) *	35,0 (31,2; 39,4) *	27,2 (22,3; 32,4) **			
ГГТП, Ед/л	до	46,3 (44,1; 48,7)	45,5 (43,6; 47,8)	47,2 (45,9; 50,5)	p=0,0003	p<0,001	p=0,0037
	после	33,8 (28,5; 37,3) **	27,1 (23,4; 33,7) *	23,0 (19,8; 28,6) **			
ЩФ, Е/л	до	145 (128;158)	140 (122; 154)	151 (129; 168)	p =0,0046	p<0,001	p=0,0052
	после	123 (107;140) *	102 (98; 119) *	89 (78; 102) **			
МДА, мкМЕ/л	до	13,2 (11,7; 15,3)	12,9 (11,3; 14,7)	12,6 (10,8; 14,2)	p=0,0583	p<0,001	p<0,001
	после	10,6 (9,7; 11,5) *	9,7 (8,8; 10,6) *	7,3 (6,6; 8,7) **			
Каталаза, мкКат/л	до	9,7 (8,3; 11,5)	10,3 (8,8; 12,2)	10,8 (9,4; 12,7)	p=0,0802	p<0,001	p=0,0012
	после	12,3 (10,4; 14,7) *	13,1 (11,6; 14,5) *	16,9 (14,2; 19,6) **			
ГП, нг/мл	до	12,2 (10,7; 13,3)	12,7 (11,2; 14,9)	13,0 (11,6; 15,4)	p =0,0736	p=0,038	p=0,0625
	после	14,3 (12,8; 15,6) *	15,2 (13,6: 16,8) *	16,9 (16,9; 20,0) **			

Примечание - * p<0,05 и ** p<0,01- значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона для зависимых выборок; p_{1-2} - значимость различий между КГ и ГС; p_{1-3} - значимость различий между КГ и ОГ; p_{2-3} - значимость различий между ГС и ОГ по критерию Манна-Уитни для независимых выборок

Позитивная динамика показателей активности процессов ПОЛ с наиболее значимым различием произошла в ОГ по отношению к КГ (p<0,001) и ГС (p<0,01), а между КГ и ГС изменения были незначимыми (табл. 14). Так, снижение уровня МДА в ОГ отмечено на 42,1%, в ГС - на 24% и КГ - на 20%, а рост активности фермента антиоксидантной системы (каталазы) в ОГ – на 36,1%, в ГС - на 20,2%, а в КГ - на 19,8% соответственно. Динамика глутатионпероксидазы была незначимой во всех группах, поскольку это фермент реагирует на факторы воздействия более медленно, чем каталаза.

Корригирующее влияние применяемых лечебных факторов на показатели липидного спектра в большей степени проявилось опять-таки в ОГ и характеризовалось снижением на 21,7 % уровня ОХС, на 25,4% ХС ЛПНП и на 22,5% ТГ с параллельным повышением на 32,7% фракции ЛПВП. В ГС и в КГ эти показатели имели менее значимые положительные сдвиги, так, снижение ОХС произошло на 8,9% и 8,3 %, ХС ЛПНП - на 12,8% и 11,8%, ТГ - на 15,7% и 14,6% с

увеличением ХС ЛПВП на 22,1% и 15,2% соответственно (табл. 15). Выявлено значимое преимущество группы с дополнительным применением ФФ фитопелоидопрепарата по сравнению с группами контроля ($p<0,001$) и сравнения ($p<0,01$), а между ГС и КГ различия статистически незначимые.

Таблица 15 - Динамика показателей липидного спектра у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	P по критерию Манна-Уитни		
					p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
ОХС, ммоль/л	до	6,85 (6,03; 7,68)	6,62 (5,97; 7,43)	6,73 (6,11; 7,52)	p=0,078	p<0,001	p<0,001
	после	6,28 (5,83; 6,67) *	6,03 (5,78; 6,42) *	5,27 (4,96; 5,53) **			
ХС ЛПНП, ммоль/л	до	3,37 (3,16; 3,75)	3,28 (3,13; 3,54)	3,22 (2,85; 3,50)	p=0,062	p<0,001	p<0,001
	после	2,97 (2,69; 3,36) *	2,86 (2,63; 3,27) *	2,35 (2,18; 2,60) **			
ХС ЛПВП, ммоль/л	до	1,07 (1,02; 1,20)	1,05 (0,98; 1,14)	1,09 (1,05; 1,26)	p=0,054	p<0,001	p=0,001
	после	1,26 (1,19; 1,37) *	1,35 (1,23; 1,42) *	1,62 (1,38; 1,71) **			
ТГ, ммоль/л	до	3,17 (3,06; 3,31)	3,12 (3,02; 3,27)	3,07 (2,98; 3,24)	p=0,065	p<0,001	p=0,002
	после	2,72 (2,63; 2,90) *	2,63 (2,51; 2,92) *	2,38 (2,18; 2,59) **			

Примечание - * – $p<0,05$ и ** – $p<0,01$- значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона; p_{1-2} - значимость различий между КГ и ГС; p_{1-3} - значимость различий между КГ и ОГ; p_{2-3} - значимость различий между ГС и ОГ

Известно, что МВ обладают способностью активировать секрецию гастроинтестинальных гормонов и инсулина за счет повышения активности гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, координирующей все виды деятельности и трофику органов пищеварения [19, 40, 88].

Коррекция ИР – ключевого звена патогенеза НАЖБП представляет собой важное направление курортной терапии этого заболевания. Сравнительная оценка благоприятной динамики показателей углеводного метаболизма также вывила преимущество ОГ как по отношению к КГ, так и ГС. Наибольшие положительные сдвиги показателей уровня гликемии, базального инсулина и индекса HOMA, свидетельствующие о выраженном уменьшении ИР, наблюдалось в ОГ - у 77,5% на 22,2%, 37,8% и 48,7%, с менее значимой динамикой в ГС - у 67,5% на 12,5%, 17,8% и 27,6% и в КГ - у 65% на 11,2%, 14,9%, 23,8% соответственно, с высокой значимостью различий между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и $p_{2-3}<0,001$) и недостоверным различием между КГ и ГС ($p_{1-2} \geq 0,05$), (табл. 16).

Таблица 16 - Динамика показателей энергетического, углеводного обменов и адипокинов у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	Р по критерию Манна-Уитни		
					p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Лактат, ммоль/л	до	2,36 (2,25; 2,54)	2,29 (2,17; 2,48)	2,26 (2,13; 2,45)	p=0,0528	p<0,001	p<0,001
	после	2,08 (1,86; 2,24) *	1,96 (1,77; 2,12) *	1,65 (1,38; 1,82) **			
Пируват, мкмоль/л	до	39,3 (36,7; 43,8)	40,5 (37,3; 45,6)	41,3 (38,2; 46,8)	p=0,0646	p<0,001	p<0,001
	после	46,7 (40,3; 48,4) *	49,3 (45,2; 51,8) *	58,3 (54,6; 59,8) **			
Глюкоза, ммоль/л	до	6,45 (6,12; 6,83)	6,38 (6,07; 6,75)	6,56 (6,28; 6,87)	p=0,0823	p<0,001	p=0,001
	после	5,73 (5,57; 5,86) *	5,58 (5,47; 5,72) *	5,17 (5,06; 5,55) **			
Инсулин, Ед/мл	до	16,8 (15,2; 18,9)	16,3 (14,7; 18,2)	17,2 (15,4; 19,3)	p=0,0916	p<0,001	p<0,001
	после	14,3 (13,1; 16,7) *	13,4 (11,7; 15,6) *	10,7 (8,4; 12,9)**			
Индекс ИР HOMA	до	4,82 (4,15; 5,63)	4,63 (3,94; 5,37)	4,89 (4,31; 5,92)	p=0,0746	p<0,001	p<0,001
	после	3,67 (3,28; 4,32) **	3,35 (2,87; 3,95) *	2,51 (1,87; 3,18) **			
АДН, мкг/мл	до	8,3 (6,5; 9,8)	8,7 (6,8; 10,6)	9,1 (7,3; 10,9)	p=0,0538	p<0,001	p<0,001
	после	10,6 (9,0; 12,3) *	11,9 (9,4; 13,8) *	15,9 (12,7; 17,5) **			
ЛП, нг/мл	до	11,8 (9,6; 14,5)	11,2 (9,0; 13,7)	10,6 (8,7; 13,1)	p=0,0427	p<0,001	p<0,001
	после	9,5 (7,5; 11,6) *	8,6 (7,4;10,8) *	6,2 (5,3; 8,8) **			

Примечание - * $p<0,05$ и ** $p<0,01$- значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона; p_{1-2} - значимость различий между КГ и ГС, p_{1-3} - значимость различий между КГ и ОГ; p_{2-3} - значимость различий между ГС и ОГ

Поскольку между ИР и адипоцитами существует взаимосвязь, обусловленная единой гормонально-воспалительной основой, то уменьшение ИР способствовало нормализации секреции гормонов жировой ткани - снижению лептина и повышению адипонектина в ОГ - на 41,5% и 42,8%, в ГС - на 23,2% и 26,9% и в КГ - на 19,5% и 21,7% соответственно, значимость различий отмечена по-прежнему между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и $p_{2-3}<0,001$), (табл. 16).

Метаболические эффекты питьевых МВ, усиленные ультразвуком и фитопелоидопрепаратом, проявились и нормализацией энергетического обмена в ОГ у 82,5%, в ГС у 72,5% и в КГ у 65%, характеризовавшиеся снижением лактата и повышением пирувата в ОГ - на 27% и 29,2%, в ГС – на 14,4% и 17,8%, а в КГ – на 12,6% и 15,8% с высокой значимостью различий между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и $p_{2-3}<0,001$), (табл. 16).

Улучшение кровотока в воротной вене характеризовалось нормализацией измененных показателей скоростных характеристик в ОГ у 87,5% пациентов на 11,8% - 21,3%, в ГС - у 77,5% на 7,6% - 12,1% и в КГ – у 67,5% на 6,3% - 8,5% со

значимостью различий между КГ и ГС, КГ и ОГ (p_{1-2} и $p_{1-3} < 0,05$), а также ГС и ОГ ($p_{2-3} \leq 0,05$), (табл. 17).

Таблица 17 - Динамика параметров кровотока в воротной вене у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	Р по критерию Манна-Уитни		
					p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
D, мм	до	10,3 (9,8; 10,9)	10,8 (10,5; 11,2)	10,6 (10,2; 11,0)	p=0,544	p=0,658	p=0,673
	после	10,2 (9,7; 10,8) *	10,5 (10,2; 10,9) *	10,3 (9,9; 10,7) *			
Vmax, см/с	до	29,5 (25,7; 32,5)	31,3 (28,7; 33,6)	28,7 (24,3; 29,5)	p=0,036	p=0,013	p=0,046
	после	32,1 (28,3; 33,7) **	35,6 (33,7; 36,8) **	37,9 (35,4; 38,6) **			
Vmin , см/с	до	21,8 (20,7; 24,2)	22,3 (21,5; 25,7)	19,6 (16,8; 21,5)	p=0,037	p=0,024	p=0,035
	после	22,6 (21,8; 25,3) *	23,8 (22,7; 26,6) **	25,9 (23,5; 27,3) **			
TAMX, см/с	до	23,7 (21,9; 25,8)	24,5 (22,6; 26,4)	22,8 (21,6; 25,2)	p=0,032	p=0,018	p=0,038
	после	24,8 (22,6; 26,4) **	26,7 (24,5; 28,6) **	28,9 (25,4; 31,7) **			
Vvol, мл/м	до	1364 (1312; 1387)	1353 (1293; 1396)	1375(1298; 1407)	p =0,046	p=0,042	p=0,051
	после	1322 (1296; 1358) **	1277 (1265; 1312) **	1237 (1225; 1283) **			

Примечание - * p<0,05 и ** p<0,01- значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона; p_{1-2} - значимость различий между КГ и ГС; p_{1-3} - значимость различий между КГ и ОГ; p_{2-3} - значимость различий между ГС и ОГ

Более значимые благоприятные изменения портальной гемодинамики в группах пациентов, получавших УЗТ и ФФ, обусловлены сочетанным воздействием МВ «Славяновская», ультразвука и фитопелоидопрепарата, одним из механизмов действия которых является улучшение внутриорганного кровотока.

Изменение психологического статуса, его положительные сдвиги отмечены у всех пациентов, что обусловлено «выключением» из привычной социально-психологической среды и многофакторным воздействием санаторно-курортного лечения на психофизическое состояние.

Уровень тревожности (как личностной, так и ситуативной) в результате пребывания пациентов на курорте снизился, войдя в диапазон средне-допустимой нормы (табл. 18). Проявления астении (как эмоциональной, так и физической) уменьшились, что, в том числе, нашло отражение в повышении толерантности к физическим нагрузкам на маршрутах терренкура.

Таблица 18 - Динамика показателей психологического тестирования у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель		Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)
Физический компонент здоровья	Физическое функционирование (PF)	до	61,6 (57,5; 66,3)	60,6 (56,7; 65,8)	59,7 (56,0; 65,5)
		после	70,7 (63,6; 76,8) *	75,5 (71,7; 78,3) **#	79,9 (76,2; 83,4) **^
	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	до	63,2 (58,8; 66,1)	62,7 (57,8; 65,6)	61,5 (56,3; 65,4)
		после	72,7 (65,5; 76,4) *	76,3 (72,5; 79,5) ** #	79,6 (75,8; 84,8) **^
	Интенсивность боли (BP)	до	74,5 (70,2; 78,7)	72,7 (68,5; 77,8)	71,3 (67,4; 76,1)
		после	80,6 (76,4; 83,2) *	84,8 (79,7; 89,3) **#	91,5 (83,2; 95,7) **^&
	Общее состояние здоровья (GH)	до	59,8 (55,6; 64,7)	60,7 (56,9; 65,8)	59,2 (55,4; 63,9)
		после	68,6 (62,4; 73,8) *	77,8 (72,6; 82,7) **#	87,9 (82,5: 91,8) **^&
Психологический компонент здоровья	Жизненная активность (VT)	до	57,2 (53,5; 62,5)	56,5 (52,8; 61,7)	55,7 (51,5; 60,6)
		после	65,8 (57,7; 68,3) *	69,7 (62,6; 73,5) **#	78,5 (73,4; 82,9) **^&
	Социальное функционирование (SF)	до	54,5 (50,6; 61,4)	53,8 (49,7; 60,6)	52,6 (47,4; 59,3)
		после	67,9 (60,5; 70,8) **	75,5 (68,6; 80,3) **#	83,7 (77,8; 86,5) **^&
	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	до	65,7 (61,5; 69,6)	63,6 (59,3; 67,9)	62,8 (58,7; 68,2)
		после	77,6 (66,4; 81,3) **	84,5 (79,2; 88,6) **#	89,1 (84,3; 92,8) **
	Самооценка психического здоровья (MH)	до	68,5 (62,7; 73,6)	66,2 (61,6; 70,8)	65,4 (59,7; 69,5)
		после	76,9 (72,5; 79,7) *	79,7 (76,8; 84,2) **	86,7 (86,4; 93,0) **#&
Суммарный компонент здоровья	Физическое здоровье (PH)	до	59,7 (53,5; 65,8)	58,2 (52,6; 63,7)	57,3 (51,8; 62,4)
		после	70,2 (64,6; 75,7) *	76,5 (68,4; 82,6) **#	84,7 (77,3; 89,5) **^ &
	Психическое здоровье (MH)	до	61,6 (56,5; 64,8)	60,8 (55,9; 64,1)	59,5 (54,7; 64,2)
		после	74,6 (68,7; 78,3) **	77,8 (75,1; 82,7) **	86,6 (83,5; 88,2) **^&

Примечание - * p<0,05, **p<0,001 - значимость различий между показателями до и после лечения по критерию Вилкоксона; # p<0,05 - значимость различий между КГ и ГС; ^ - p<0,05 - значимость различий между КГ и ОГ; & - p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ по критерию Манна-Уитни

Сравнительная оценка динамики показателей высокого и среднего уровней тревожности по шкале Тейлора выявила значимое преимущество лечебных комплексов, в которых пациенты получали УЗТ и ФФ, по сравнению с группой контроля. При этом высокий уровень тревожности в КГ снизился на 21,8%, в ГС на 34,7% и в ОГ на 49,8%, а средний уровень – на 19,6%, 39% и 54,5% соответственно (p_{1-2} и p_{1-3}<0,001; p_{2-3}<0,005).

Аналогичные изменения наблюдались и при изучении динамики

показателей уровня депрессивной симптоматики (табл. 18). В результате сравнительной оценки благоприятных сдвигов показателей депрессии также отмечено преимущество ОГ и ГС по отношению к контролю: в ОГ установлено снижение уровня умеренной депрессии на 57,1%, в ГС - на 41,3% и в КГ - на 29,4% с высокой значимостью различий между КГ и ГС, КГ и ОГ (p_{1-2} и p_{1-3}<0,001), с менее значимым различием между ГС и ОГ (p_{2-3}<0,005).

Благоприятная динамика клинико-лабораторных и психологических параметров у пациентов с НАЖБП оказала позитивное влияние на повышение КЖ по показателям физического и психологического здоровья (табл. 19).

Таблица 19 - Динамика показателей качества жизни у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель		Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)
Физический компонент здоровья	Физическое функционирование (PF)	до	61,6 (57,5; 66,3)	60,6 (56,7; 65,8)	59,7 (56,0; 65,5)
		после	70,7 (63,6; 76,8) *	75,5 (71,7; 78,3) **#	79,9 (76,2; 83,4) **^
	Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	до	63,2 (58,8; 66,1)	62,7 (57,8; 65,6)	61,5 (56,3; 65,4)
		после	72,7 (65,5; 76,4) *	76,3 (72,5; 79,5) ** #	79,6 (75,8; 84,8) **^
	Интенсивность боли (BP)	до	74,5 (70,2; 78,7)	72,7 (68,5; 77,8)	71,3 (67,4; 76,1)
		после	80,6 (76,4; 83,2) *	84,8 (79,7; 89,3) **#	91,5 (83,2; 95,7) **^&
	Общее состояние здоровья (GH)	до	59,8 (55,6; 64,7)	60,7 (56,9; 65,8)	59,2 (55,4; 63,9)
		после	68,6 (62,4; 73,8) *	77,8 (72,6; 82,7) **#	87,9 (82,5: 91,8) **^&
Психологический компонент здоровья	Жизненная активность (VT)	до	57,2 (53,5; 62,5)	56,5 (52,8; 61,7)	55,7 (51,5; 60,6)
		после	65,8 (57,7; 68,3) *	69,7 (62,6; 73,5) **#	78,5 (73,4; 82,9) **^&
	Социальное функционирование (SF)	до	54,5 (50,6; 61,4)	53,8 (49,7; 60,6)	52,6 (47,4; 59,3)
		после	67,9 (60,5; 70,8) **	75,5 (68,6; 80,3) **#	83,7 (77,8; 86,5) **^&
	Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (RE)	до	65,7 (61,5; 69,6)	63,6 (59,3; 67,9)	62,8 (58,7; 68,2)
		после	77,6 (66,4; 81,3) **	84,5 (79,2; 88,6) **#	89,1 (84,3; 92,8) **
	Самооценка психического здоровья (MH)	до	68,5 (62,7; 73,6)	66,2 (61,6; 70,8)	65,4 (59,7; 69,5)
		после	76,9 (72,5; 79,7) *	79,7 (76,8; 84,2) **	86,7 (86,4; 93,0) **#&
Суммарный компонент здоровья	Физическое здоровье (PH)	до	59,7 (53,5; 65,8)	58,2 (52,6; 63,7)	57,3 (51,8; 62,4)
		после	70,2 (64,6; 75,7) *	76,5 (68,4; 82,6) **#	84,7 (77,3; 89,5) **^ &
	Психическое здоровье (MH)	до	61,6 (56,5; 64,8)	60,8 (55,9; 64,1)	59,5 (54,7; 64,2)
		после	74,6 (68,7; 78,3) **	77,8 (75,1; 82,7) **	86,6 (83,5; 88,2) **^&

Примечание - * p<0,05, ** p<0,001 - значимость различий между показателями до и после лечения по

критерию Вилкоксона; # - p<0,05 -значимость различий между КГ и ГС; ^ p<0,05 - значимость различий между КГ и ОГ; &p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ по критерию Манна-Уитни

Улучшение КЖ обусловлено в первую очередь снижением уровня тревожности и депрессии, поскольку эти показатели имеют положительную тесную и средней силы корреляционную связь с параметрами психического (r=0,7206, p<0,001) и физического (r=0,6799, p<0,001) здоровья.

Рост уровня показателей физического здоровья в КГ отмечен у 67,5% на 15%, в ГС - у 77,5% на 23,9% и в ОГ - у 87,5% на 32,3% (p_{1-2}, p_{1-3} и p_{2-3}<0,05). Результаты самооценки психического здоровья выявили улучшение показателей в КГ на 17,4%, в ГС - на 21,8% и в ОГ на 31,4% со значимостью различий (p_{1-2}, p_{1-3} и p_{2-3}<0,05).

Позитивные изменения психоэмоционального состояния пациентов объясняются в основном благоприятным действием лечебных факторов, влияющих на психическую составляющую здоровья, - «выключением» из привычной социально-психологической среды, благоприятным воздействием климата и ландшафта курорта. Значимое преимущество ОГ обусловлено также нормализацией функционального состояния печени и метаболических процессов, которые в большей степени проявились в этой группе вследствие сочетанного, компарантного воздействия природных лечебных факторов, ультразвука и фитопелоидопрепарата.

Общая эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП (значительное улучшение и улучшение) в ГС с дополнительным использованием УЗТ составила 77,5%, тогда как в КГ, в которой пациенты получали только бальнеопитьевое лечение, улучшение отмечено у 67,5% (p_{1-2}<0,05), (табл. 20).

Таблица 20 - Эффективность курортной терапии пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	КГ (n=40) абс. (%)	ГС (n=40) абс. (%)	ОГ (n=40) абс. (%)	Всего (n=120) абс. (%)
Значительное улучшение	3 - (7,5)	7 - (17,5)*	11 - (27,5)#^	22 - (18,4)
Улучшение	24 - (60)	24 - (60)	24 - (60)	73 - (60,8)
Без перемен	13 - (32,5)	9 - (22,5)*	5 - (12,5)#^	25- (20,8)

Ухудшение	–	–	–	–

Примечание - * p<0,05 - значимость различий между КГ и ГС; # p<0,01- значимость различий между КГ и ОГ; ^p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ

Более значимый лечебный эффект (87,5%) наблюдался по-прежнему в ОГ, получавшей дополнительно ФФ смеси масла расторопши и пелоидопрепарата (Тамбуил-масляный раствор) со значимостью различий с КГ (p_{1-3}<0,01) и ГС (p_{2-3}<0,05),

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что дополнительное включение в комплекс традиционной курортной терапии НАЖБП фонофореза смеси масла расторопши и пелоидопрепарата (Тамбуил-масляный раствор) способствует более выраженной благоприятной динамике клинико-лабораторных и функциональных показателей, а также психологического статуса, улучшение которых оказывает позитивное влияние на КЖ с ростом общей эффективности лечения на 20%.

Повышение эффективности санаторно-курортного лечения НАЖБП обусловлено синдромно-патогенетическим влиянием новой медицинской технологии за счет взаимопотенцирующего и компарантного действия бальнеопитьевого лечения, ультразвука и фитопелоидопрепарата на основные звенья патогенеза метаболических поражений печени. Результатом лечебного действия разработанной новой медицинской технологии является улучшение липидного, углеводного и энергетического метаболизма с коррекцией ИР - ключевого звена метаболических поражений печени, а также нормализация обменных процессов в гепатоцитах с улучшением функционального состояния печени и печеночного кровотока. Нормализация метаболических процессов и функционального состояния печени, а также благоприятное воздействие климато-ландшафтного фактора приводят к позитивным изменениям психоэмоционального состояния и КЖ пациентов с НАЖБП.

Глава 4. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ САНАТОРНО-КУРОРТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Важным критерием оценки результативности курортного лечения является стойкость достигнутого терапевтического эффекта в отдаленном периоде наблюдения. Отдаленные результаты санаторно-курортного лечения изучены у 67 пациентов с НАЖБП через 12 месяцев анкетным методом. Оценивалось общее самочувствие в течение года, в том числе проявления болевого, диспепсического и астенического синдромов, длительность ремиссии, частота обострений с временной нетрудоспособностью по больничным листам (б/л) и КЖ по опроснику MOS SF-36.

Анкетированием охвачены пациенты 3 групп наблюдения: 21 человек - из КГ, получавшие традиционное санаторно-курортное лечение (внутренний прием МВ «Славяновская» и минеральные ванны), 22 человека - из ГС, дополнительно получавшие УЗТ, и 24 человека - из ОГ, получавшие в дополнение к традиционной методике курортной терапии НАЖБП фонофорез смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора.

Анализ полученных при анкетировании данных лёг в основу оценки результатов терапии, которые трактовались как: «хорошие» - длительность ремиссии не менее 9 месяцев и хорошие показатели КЖ; «удовлетворительные» - длительность ремиссии не менее 6 месяцев и средний уровень показателей КЖ и «неудовлетворительные» - появление через 4-5 месяцев клинических проявлений заболевания или усиление имеющейся клинической симптоматики (боли в правом подреберье, сопровождающиеся диспепсическими явлениями, нарастающие симптомы астении), пребывание на б/л или госпитализация в стационар, низкие показатели КЖ.

Длительность ремиссии у пациентов с НАЖБП в отдаленном периоде

определялась как: «хорошая» - в течение 8 - 9 месяцев и более; «удовлетворительная» - от 6 до 8 месяцев и «неудовлетворительная» - менее 6 месяцев.

Оценка анкетных данных выявила преимущество лечебных комплексов с УЗТ и ФФ фитопелоидопрепарата по отношению к группе контроля по наличию хороших результатов лечения (табл. 21). В КГ «хорошая ремиссия» наблюдалась в 1,7 раза реже, чем в ГС и в 2,3 раза реже, чем в ОГ, в которой к тому же хорошие результаты отмечались в 1,4 раза чаще, чем в ГС (p_{1-2} и $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,01$). Значимое различие между КГ и ОГ наблюдалось и в количестве неудовлетворительных результатов ($p<0,01$).

Таблица 21 - Данные анализа результатов санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП в отдаленном периоде в зависимости от применяемого лечебного комплекса

Результат лечения	КГ (n=21) абс. (%)	ГС (n=22) абс. (%)	ОГ (n=24) абс. (%)	Всего (n=67) абс. (%)
Хороший	6 (28,6)	10 (45,4)*	14 (58,3)#^	30 (44,8)
Удовлетворительный	9 (42,8)	8 (36,4)	7 (29,2)**	24 (35,8)
Неудовлетворительный	6 (28,6)	4 (18,2)*	3 (12,5)#	13 (19,4)

Примечание - * - $p<0,05$ - значимость различий между КГ и ГС; ** - $p<0,05$ и # - $p<0,01$- значимость различий между КГ и ОГ, ^ - $p<0,05$ - значимость различий между ГС и ОГ

Аналогичная динамика отмечена и по результатам анализа длительности ремиссии у пациентов изучаемых групп (табл. 22). Наибольшая частота «хорошей» ремиссии наблюдалась в ОГ у 62,5%, реже в ГС – у 50%, а наименьшее число в КГ – у 33,3%. В то же время «неудовлетворительная» ремиссия с большей частотой отмечена в КГ у 23,8% со снижением количества пациентов в ГС до 13,6% и в ОГ до 8,3%. Соответственно и значимость различий наиболее высокой была между КГ и ОГ ($p<0,01$), менее значимые различия наблюдались между КГ и ГС, а также между ГС и ОГ ($p<0,05$).

Таблица 22 - Продолжительность ремиссии после санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП в зависимости от применяемого лечебного комплекса

Показатель ремиссии	КГ (n=21) абс. (%)	ГС (n=22) абс. (%)	ОГ (n=24) абс. (%)	Всего (n=67) абс. (%)

Хорошая	7 (33,3)	11 (50)*	15 (62,5)#^	33 (49,3)
Удовлетворительная	9 (42,9)	8 (36,4)	7 (29,2)**	24 (35,8)
Неудовлетворительная	5 (23,8)	3 (13,6)*	2 (8,3)#	10 (14,9)

Примечание: * - p<0,05 - значимость различий между КГ и ГС; ** - p<0,05 и # - p<0,01- значимость различий между КГ и ОГ; ^ - p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ

Анализ динамики клинической симптоматики в отдаленный период также показал значимое преимущество ОГ и ГС по сравнению с КГ в сохранении достигнутого в результате курортной терапии снижения клинических проявлений заболевания (табл. 23).

Таблица 23 - Динамика клинической симптоматики у пациентов с НАЖБП в отдаленном периоде в зависимости от применяемого лечебного комплекса

Показатель (в баллах)	КГ (n=21) абс. (%)		ГС (n=22) абс. (%)		ОГ (n=24) абс. (%)	
	в конце курортной терапии	в отдаленном периоде	в конце курортной терапии	в отдаленном периоде	в конце курортной терапии	в отдаленном периоде
Болевой синдром	6 (28,6)	10 (47,6)	4 (18,2)	7 (31,8)*	3 (12,5)	5 (20,8)**^
Диспепсический синдром	5 (23,8)	9 (40,9)	3 (13,6)	5 (22,7)*	2 (8,3)	4 (16,7)**
Астенический синдром	7 (33,3)	11 (52,4)	6 (27,3)	9 (40,8)*	4 (16,7)	6 (25)**^

Примечание - * p<0,05 - значимость различий между КГ и ГС; ** p<0,01 - значимость различий между КГ и ОГ; ^ p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ

Рост числа пациентов с болевым, диспепсическим и астеническим синдромами в отдаленные сроки наблюдения в КГ отмечался в 1,5 раза чаще по отношению к ГС и в 2 раза чаще по сравнению с ОГ, в то же время в ГС этот показатель в 1,3 раза был выше, чем в ОГ (p_{1-2} и p_{2-3}<0,05; p_{1-3}<0,01).

Положительные результаты санаторно-курортного лечения проявились и в уменьшении числа пациентов, получавших в течение года б/л по временной нетрудоспособности. На рисунке 6 показана динамика снижения количества листков нетрудоспособности у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в течение года до курортного лечения и в отдаленные сроки наблюдения. В КГ количество б/л в отдаленном периоде снизилось в 1,5 раза, в ГС в 2,5 раза и в ОГ в 3,5 раза со значимостью различий КГ и ГС (p_{1-2}<0,05), КГ и ОГ (p_{1-3}<0,01), ГС и

ОГ (p_{2-3}<0,05).

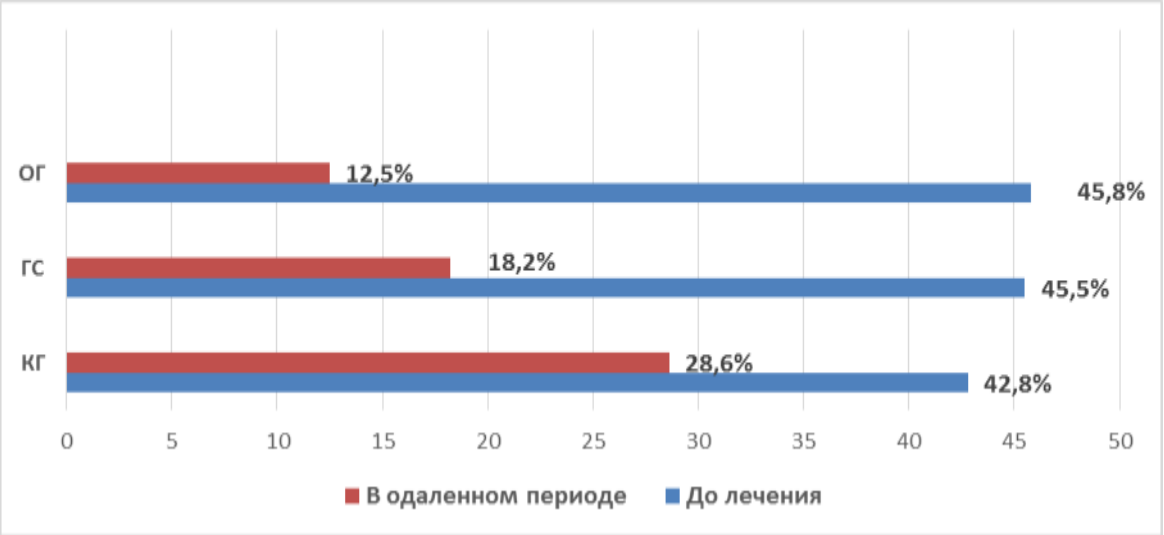


Рисунок 6. Показатели потери трудоспособности у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в течение года до курортного лечения и в отдаленные сроки наблюдения (б/л в %)

Оценка изменений параметров КЖ в отдаленном периоде показала, что снижение физического здоровья в КГ произошло на 16,8%, тогда как в ГС этот показатель составлял 8,9%, а в ОГ- 5,2% (табл. 24). Наиболее значимое преимущество ОГ имела по отношению к КГ (p_{1-3}<0,01), менее значимое различие наблюдалось между КГ и ГС, а также между ГС и ОГ (p_{1-2} и p_{2-3}<0,05).

Таблица 24 - Динамика показателей качества жизни у пациентов с НАЖБП в отдаленном периоде в зависимости от применяемого лечебного комплекса

Показатель		Наблюдение	КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	
Суммарный компонент здоровья	Физическое здоровье (РН)	В конце лечения	70,2 (64,6; 75,7)	77,5 (67,8; 82,4)	84,2 (77,3; 89,5)	
		В отдаленном периоде	58,4 (55,7; 64,5)	70,6 (66,7; 76,3) *	79,8 (75,6; 84,3) # ^	
	Психическое здоровье МН)	В конце лечения	75,6 (68,7; 79,7	77,2 (73,1; 81,7)	86,7 (82,5; 87,6) ** ^	
		В отдаленном периоде	61,2 (58,5; 64,8)	67,3 (65,5; 73,4) *	79,8 (75,3; 83,4) # ^	

Примечание - * - p<0,05 - значимость различий между показателями КГ и ГС ; ** - p<0,05 и # - p<0,01- значимость

различий между КГ и ОГ; ^ - p<0,05 - значимость различий между ГС и ОГ

Ухудшение показателей психического здоровья по сравнению с уровнем в конце курортной терапии в большей степени отмечено также в КГ - на 19,1%, в меньшей степени - в ГС на 12,8%, а наиболее стойкий лечебный эффект замечен в ОГ, где данный показатель снизился лишь на 8% ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,01$).

Таким образом, оценка анкетных данных 67 пациентов с НАЖБП, полученных через 12 месяцев после санаторно-курортного лечения, показала, что результаты, достигнутые в процессе курортной терапии, сохранялись в изучаемых группах со значимым различием. Выявлено значимое преимущество ОГ пациентов, получавших в дополнение к бальнеопитьевому приему МВ «Славяновская» ФФ смеси масла расторопши и Тамбуил - масляного раствора, проявившееся в более высоких показателях продолжительности ремиссии, длительности сохранения положительной динамики клинической симптоматики, показателей трудоспособности и качества жизни.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что НАЖБП в большинстве стран мира занимает все большую долю в структуре хронических болезней печени, выявляется у более чем 1/4 населения мира и носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения, при этом основной контингент - это, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения [18-24, 52, 202, 234]. Среди множества факторов, способствующих развитию НАЖБП, по мнению большинства исследователей, особую значимость имеют ИР, гиперинсулинемия и висцеральное ожирение [61, 156, 175, 229].

НАЖБП – это заболевание, которое характеризуется прогрессирующим повреждением печени от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита с увеличеним риска развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы с высокой вероятностью летального исхода [10, 29-33]. Актуальность проблемы НАЖБП для медицинского сообщества обусловлена и тем фактом, что имеется прямая ассоциация между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [14, 66, 99, 191].

Большая распространённость НАЖБП, прогрессирующее течение и неблагоприятные исходы приводят к огромным социально-экономическим потерям. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания, до настоящего времени оптимальная терапия НАЖБП еще не разработана.

Актуальным остается поиск новых методов доступной и рациональной терапии НАЖБП и профилактики прогрессирования патологии печени. В этом отношении перспективным представляется поиск новых немедикаментозных методов коррекции жирового обмена и ИР – ведущих факторов патогенеза НАЖБП. Природные и преформированные лечебные физические факторы по-

прежнему занимают лидирующее место в разработках новых медицинских технологий немедикаментозной профилактики и санаторно-курортного лечения НАЖБП [3, 40, 81, 101, 102, 117, 118].

Для выполнения цели и задач работы было проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование на базе гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в рамках Государственного задания ФМБА России по теме «Природные лечебные факторы Кавказских Минеральных Вод в оздоровлении, профилактике и санаторно-курортном лечении стажированных работников химической промышленности» (шифр: «Санаторно-курортное лечение»), рег. № НИОКТР АААА-А19-119121190009-4.

Исследование проводилось в течение 2016-2020гг. и включало 120 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени, в трудоспособном возрасте – 51,3 (44,7; 58,6) лет, из которых мужчины составили 67 (55,8%) человек, женщины - 53 (44,2%), с длительностью заболевания 7,6 (5,3; 11,8) лет.

Обоснованием для разработки новой методики лечения НАЖБП - фонофореза смеси масла расторопши и «Тамбуил»-масляного раствора является механизм действия составляющих лечебных факторов:

- гепатопротекторное действие препаратов расторопши, обусловленное несколькими механизмами, из которых наиболее важными являются антиоксидантное, антифибротическое, антитоксическое, противовоспалительное и метаболическое действие [20, 24, 47, 55, 71, 128, 133];
- масляный экстракт из иловой сульфидной грязи озера Большой Тамбукан – Тамбуил-масляный раствор содержит уникальный липидный комплекс, обладающий антиоксидантными свойствами, способностью стимулировать иммунную систему, улучшать клеточный метаболизм и укреплять мембрану клеток [39, 46].
- малая интенсивность ультразвука (0,2-0,4 Вт/см^2) оказывает противовоспалительное действие, сосудорасширяющий эффект, улучшает

внутриорганный кровоток с нормализацией метаболических процессов и функционального состояния печени [2, 4, 7, 89];

- трасдермальное введение лекарственных препаратов посредством фонофореза позволяет создать достаточную концентрацию фармпрепарата в месте введения за счет исключения частичных потерь лекарственной дозы как вследствие пресистемного метаболизма препарата в печени, так и при всасывании его в желудке [2, 4, 7, 75, 89, 91].

Таким образом, было определено, что применение фонофореза фито-пелоидопрепарата в комплексе лечебно-восстановительных мероприятий у пациентов с НАЖБП может оказывать благоприятное действие на основные звенья патогенеза заболевания за счет улучшения метаболических процессов, противовоспалительного, антиоксидантного, антифибротического и антитоксического эффектов с улучшением внутриорганного кровотока и функционального состояния печени.

Для изучения механизмов действия разработанной нами методики лечения НАЖБП проводились лабораторные исследования, включающие:

а) биохимические исследования – определение показателей пигментного обмена (билирубин), активности аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), ферментов холестаза (ЩФ и ГГТП), показателей углеводного и энергетического обменов (глюкоза, лактат и пируват);

б) иммуноферментный анализ - определение показателей активности процессов липопероксидации (МДА, глутатионпероксидаза и каталаза) и уровня гормонов (инсулин, лептин и адипонектин);

в) липидный спектр исследовали на биохимическом анализаторе «БИОМ».

Функциональные методы включали УЗИ печени и допплерографию портального кровотока. Для оценки стеатоза печени использовались данные УЗИ и индекс стеатоза печени FLI (fatty liver index).

Оценка психологического статуса проводилась с помощью валидизированных шкал и опросников: для измерения проявлений личностной тревожности использовалась шкала тревожности Тейлора (Taylor Manifest

Anxiety Scale, TMAS); для определения уровня личностной и ситуативной тревожности применялась методика Спилбергера-Ханина; для самооценки депрессии использовалась шкала Занга (*Zung Self-Rating Depression Scale*).

С целью оценки КЖ использовался краткий опросник MOS SF-36 («SF-36 HEALTH STATUS SURVEY»), позволяющий дать количественную характеристику физического, эмоционального и социального компонентов КЖ.

Клиническая характеристика 120 пациентов с НАЖБП содержала антропометрические показатели: рост, МТ, ИМТ, ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ и наличие клинической симптоматики с выделением 4 основных синдромов: болевого, диспепсического, астенического и гепатомегалии.

Методом простой рандомизации было сформировано 3 группы по 40 человек, получавших комплексное санаторно-курортное лечение в течение 21 дня.

Пациенты контрольной группы (КГ) получали базисную курортную терапию, включавшую: санаторно-курортный режим; лечебную ходьбу по терренкуру; лечебное питание - гипокалорийная диета (1700-1800 кКал); лечебную физкультуру (групповая при заболеваниях печени); внутренний прием маломинерализованной (3,6 г/л) слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой минеральной воды «Славяновская» в дозе 3,5 мл/кг массы тела, за 40 минут до еды, в теплом виде, 3 раза в день и минеральные ванны (МВ «Славяновская») температурой 36-37°С, продолжительностью 15 минут, через день, на курс лечения 8 процедур;

Пациенты группы сравнения (ГС) дополнительно к базисной получали ультразвуковую терапию (УЗТ) от аппарата для ультразвуковой терапии PULSON 400 (Бельгия) на проекцию печени (методика лабильная, режим непрерывный, частота 880 кгц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

Пациентам основной группы (ОГ) вместо УЗТ назначался фонофорез (ФФ) смеси масла расторопши пятнистой и масляного экстракта из иловой сульфидной

грязи «Тамбуил» (в соотношении 1:1) на область печени (методика лабильная, режим непрерывный, частота 880 кгц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

Антропометрическое обследование включало показатели: ОТ, которая составляла у женщин – 93,6 (91,8; 96,3) см и у мужчин 113,3 (108,7; 116,2) см; масса тела - 94,5 (88,6; 100,8) кг при росте 163,3 (158,9; 168,8) см у женщин и 106,5 (95,6; 117,3) кг при росте 172,8 (165,6; 179,8) см у мужчин; ИМТ – у женщин 36,7 (34,3; 38,1) и у мужчин 37,2 (34,7; 38,8), а также отношение ОТ/ОБ – 1,02 (0,97; 1,06) и 1,05 (1,02; 1,09) соответственно.

Абдоминальное ожирение, характерное для метаболических поражений печени, выявлено у 87 (72,5%) пациентов, из которых: I степень ожирения диагностирована у 34 (28,3%), II степень - у 42 (35%) и III степень - у 11 (9,2%), избыточная МТ - у 26 (21,7%) и лишь 7 (5,8%) человек имели нормальную МТ. Корреляционный анализ выявил среднюю связь и высокий уровень значимости между показателями ОТ и ИМТ ($r=0,6529$, $p<0,001$), а также коэффициентом ОТ/ОБ и ИМТ ($r=0,5238$, $p=0,0014$).

Клиническая симптоматика характеризовалась наличием синдромов: болевого, диспепсического, астенического и гепатомегалии. Болевой синдром у 63 (52,5%) был невыраженным, характеризовался периодическими тупыми, ноющими болями в правом подреберье. Диспепсические явления у 95 (79,2%) проявлялись в виде тошноты, чувства тяжести в правом подреберье, метеоризма и нарушения стула (запоры, неустойчивый кашицеобразный стул или их чередование).

Астеническое состояние у 89 (74,2%) характеризовалось слабостью, повышенной утомляемостью, сниженной работоспособностью, нарушением сна, эмоциональной лабильностью, раздражительностью, головной болью. Умеренная гепатомегалия физикальными методами выявлена у 68 (56,7%) пациентов, в основном это увеличение правой доли печени на 3,9 (2,3; 5,0) см с закругленным краем и тестоватой консистенцией.

Патологические отклонения лабораторных показателей в исходном

состоянии отмечены у 116 (96,7%) пациентов. Так, у 92 (76,7%) выявлены умеренные изменения функциональных проб печени: повышение уровня показателей цитолиза - АЛТ у 79 (65,8%) и АСТ у 59 (49,2%), при этом соотношение АСТ/АЛТ – коэффициент де Ритиса составил 0,85 (0,82; 0,88). Повышение активности ферментов холестаза - ГГТ и ЩФ отмечено у 95 (79,2%) и у 79 (65,8%) пациентов соответственно с превышением нормативных значений <2 раз. Умеренный рост уровня общего билирубина (не более 1,5 раз) наблюдалось у 47 (39,2%).

Активность процессов липопероксидации характеризовалась активацией прооксидантной системы – повышением МДА у 86 (71,2%) с параллельным снижением активности ферментов антиоксидантной защиты - глутатионпероксидазы и каталазы у 85 (70,8%) пациентов с отклонением от нормативных показателей в пределах 1,5 раз.

В целом по группе обследованных пациентов с НАЖБП диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС, - нарушение липидного и углеводного метаболизма наблюдались у 117 (97,5%). Дислипидемия характеризовалась гиперхолестеринемией - у 92 (76,7 %), гипертриглицерид-емией - у 84 (70%), повышением ХС ЛПНП у 88 (73,3%) и снижением ХС ЛПВП у 86 (71,7%) человек до 1,5-2 раз.

Известно, что патогенетической основой развития НАЖБП является феномен ИР, в основе которой лежит нарушение как рецепторных, так и пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала, а также снижение чувствительности печеночной ткани к инсулину. В наших исследованиях гиперинсулинемия, гипергликемия и соответственно увеличенный индекс HOMA-IR выявлены у 95 (79,2%) до уровней, превышающих нормативные значения в 1,5-2 раза. Также выявлены характерные для метаболических поражений печени изменения уровней адипокинов - повышение лептина у 90 (75%) в 2 раза и снижение адипонектина у 92 (76,7%) в 1,8 раза.

В условиях адекватной оксигенации и при высокой скорости поглощения

лактата равновесие смещается в сторону образования пирувата. При развитии гипоксии, когда происходит накопление NAD+ и H+, пируват не может быть дегидрогенизирован и реакция сдвигается в сторону образования лактата с изменением характера энергетического обеспечения органов, в том числе и печени, поскольку основным энергетическим субстратом становится лактат [67, 101]. Ухудшение энергетического метаболизма у 79 (65,8%) пациентов с НАЖБП характеризовалось повышением лактата у 81 (67,5%) в 1,6 раза и снижением пирувата у 83 (69,2%) в 1,5 раза.

Корреляционный анализ позволил уточнить особенности взаимосвязи метаболических нарушений с абдоминальным ожирением и функциональным состоянием печени у пациентов с НАЖБП. Была выявлена средняя значимая положительная корреляционная связь (r =0,5944 - 0,6811, p<0,001) между показателями функционального состояния печени (цитолиза, холестаза), липидного, углеводного обменов и абдоминальным ожирением (ИМТ, ОТ/ОБ). Тесная и средняя сила отрицательной корреляционной связи (r =-0,6962 - r=-0,8762, p<0,001) установлена между лептином и адипонектином, а также между адипонектином и показателями цитолиза, холестаза, углеводного и липидного метаболизма, прооксидантной системы.

Результаты корреляционного анализа соответствовали основным звеньям патогенеза НАЖБП, из которых определяющими являются метаболические нарушения - висцеральное ожирение с последующим расстройством липидного и углеводного обменов, приводящие к стеатозу печени и инсулинорезистентности с последующей активацией процессов свободнорадикального окисления, стимулирующих прогрессирование заболевания и развитие осложнений.

Ультрасонография выявила у 75 (62,5%) пациентов гепатомегалию и у 100% - диффузные изменения паренхимы печени, характерные для НАЖБП: незначительное или умеренное увеличение размеров печени; диффузная неоднородность эхоструктуры печени; снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени); обеднение и сглаженность сосудистого рисунка, что связано с повышением эхогенности паренхимы печени; признак

«затухания» ультразвукового луча, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен.

Индекс ожирения печени FLI находился в пределах «серой зоны» 47,8 (42,3; 56,8) у 99 (82,5%) человек, а предиктор стеатоза – значения FLI 67,6 (62,5; 72,4) наблюдался у 21 (17,5%). В наших исследованиях подтверждены тесные и средней силы положительные корреляционные связи индекса FLI с рядом показателей, характеризующих абдоминальное ожирение, функциональное состояние печени, углеводный, липидный, энергетический обмены и перекисный гомеостаз с высокой значимой корреляцией ($p<0,001$). Сильная и средней силы положительная корреляция ($r=0,6650$ - $0,7390$) индекса FLI установлена со значениями ИМТ, ОТ/ОБ, активностью АЛТ и ГГТП, лептином, показателями углеводного и липидного метаболизма, прооксидантной системы. Отрицательная средняя корреляция ($r=-0,5227$, $p=0,0014$ - $r=-0,6792$, $p<0,001$) наблюдалась между FLI и адипонектином, ХС ЛПВП, пируватом и показателями антиоксидантной системы.

По данным допплерографического исследования портального кровотока у 101 (84,2%) отмечались невыраженные (на 15-17%) изменения показателей скоростных характеристик.

У пациентов с НАЖБП характерными эмоциональными нарушениями являлись: неврозоподобная симптоматика с доминированием астенического симптомокомплекса и личностная тревожность. Наиболее часто встречались невротические состояния в виде беспокойства, напряженности, раздражительности, невротической депрессии, ипохондричности.

По шкале Тейлора средний уровень тревожности отмечен у 49 (40,8%) и высокий – у 27 (22,5%), а по шкале Спилбергера-Ханина – у 53 (44,2%) и у 26 (21,7%) соответственно. У всех пациентов личностная тревожность преобладала над ситуационной с астеническими и фобическими компонентами в структуре тревожной личности. Депрессивное состояние характеризовалось тревожной окраской, наличием фобических и тревожно-ипохондрических переживаний. Согласно шкале Занга депрессия выявлена у 62 (51,6%), из них - у 37 (30,8%)

легкая и у 25 (20,8%) умеренная, остальные 48,4% не имели признаков депрессии.

Изучение КЖ в современной медицине является основным критерием эффективности лечебных мероприятий при различных хронических заболеваниях, в том числе НАЖБП. Характер течения заболевания, его клинические проявления с учетом психологических особенностей, оказывают влияние в целом на КЖ пациентов, проявляясь в снижении физического (слабость, быстрая утомляемость) и эмоционального (снижение настроения, энергичности, жизненных сил) состояния, влияющего на жизненно важные области социального и личностного функционирования.

Исследование КЖ у пациентов с НАЖБП показало его прямую зависимость от актуального физического и эмоционального состояния. Общая низкая оценка своего здоровья (в 1,7-1,8 раза ниже в сравнении с нормативными показателями) подчеркивается склонностью пациентов к ипохондрическим и сенситивным типам переживания болезни, проявляющемся в снижении уровня социального функционирования.

Тревога и депрессия оказывают отрицательное влияние на КЖ, утяжеляют течение основного заболевания, существенно сказываясь на общем самочувствии пациентов с НАЖБП. Повышенные уровни тревоги и депрессии наиболее важно коррелировали с показателями психического ($r=0,7206$, $p<0,001$) и физического ($r=0,6799$, $p<0,001$) здоровья этих пациентов. Отмечена положительная тесная и средней силы корреляционная связь с высокой статистической значимостью.

Комплексное санаторно-курортное лечение оказало благоприятное влияние на динамику клинической симптоматики у 120 пациентов с НАЖБП. У большинства из них (85,8%) уменьшились или исчезли проявления основных клинических синдромов ($p<0,0001$).

При анализе динамики клинической симптоматики в изучаемых группах отмечено, что дополнительное включение в традиционный лечебный комплекс с бальнеопитьевым приемом МВ ультразвуковой терапии и ФФ фитопелоидопрепарата привело к более выраженным позитивным изменениям клинических проявлений заболевания. Дополнительное применение УЗТ в ГС

способствовало статистически значимым позитивным изменениям, повышая частоту улучшения на 10-12% ($p<0,005$). Усиление лечебного эффекта ультразвука удалось получить за счет применения ФФ фитопелоидопрепарата в ОГ пациентов, достигнув повышения частоты улучшения клинической симптоматики на 10% по отношению к группе сравнения и на 20% - к группе контроля ($p<0,001$).

Изменения ритма, режима и калорийности питания, повышение двигательной активности, внутренний прием маломинерализованной МВ «Славяновская» благоприятно отразились на динамике МТ, которая снизилась на 2,9 (2,6; 3,3) кг. Маломинерализованные МВ за счет меньшей солевой нагрузки оказывают более выраженное влияние на величину потери МТ по сравнению с МВ средней минерализации, широко применяемых в лечении НАЖБП [19, 40, 118]. В наших исследованиях снижение МТ произошло во всех трех группах пациентов без статистически значимых различий, что объясняется наибольшим «вкладом» питьевых МВ в общую эффективность комплексного санаторно-курортного лечения НАЖБП.

Преимущество лечебных комплексов с дополнительным применением УЗТ и ФФ фитопелоидопрепарата значимо проявилось в улучшении лабораторных и функциональных показателей. Благоприятные сдвиги функциональных проб печени касались пигментного обмена, показателей цитолитического и холестатического синдромов и характеризовались снижением уровня билирубина и активности ферментов - аминотрасфераз, ГГТП и ЩФ. Патологические уровни показателей функционального состояния печени снизились в ОГ у 85% на 43,7% - 59,8%, в ГС у 75% на 30,2% - 40,4% и в КГ у 67,5% на 15,6% - 27,2% с наиболее высокой значимостью различий КГ и ОГ ($p_{1-3}<0,001$), а также ОГ и ГС ($p_{2-3}<0,01$) и менее значимым различием КГ и ГС ($p_{1-2}<0,05$).

Благоприятная динамика показателей активности процессов свободно-радикального окисления липидов с наиболее значимым различием произошла в ОГ по отношению к КГ ($p<0,001$) и ГС ($p<0,01$), а между КГ и ГС изменения были незначимыми. Так, снижение уровня МДА в ОГ отмечено на 42,1%, в ГС - на 24% и

КГ - на 20%, а рост активности фермента антиоксидантной системы (каталазы) в ОГ – на 36,1%, в ГС - на 20,2%, а в КГ - на 19,8% соответственно. Динамика глутатионпероксидазы была незначимой во всех группах, поскольку это фермент реагирует на факторы воздействия более медленно, чем каталаза.

Корригирующее влияние применяемых лечебных факторов на показатели липидного спектра в большей степени проявилось опять-таки в ОГ и характеризовалось снижением на 21,7 % уровня ОХС, на 25,4% ХС ЛПНП и на 22,5% ТГ с параллельным повышением на 32,7% фракции ЛПВП. В ГС и в КГ эти показатели имели менее выраженные положительные сдвиги, так, снижение ОХС произошло 8,9% и 8,3 %, ХС ЛПНП - на 12,8% и 11,8%, ТГ - на 15,7% и 14,6% с увеличением ХС ЛПВП на 22,1% и 15,2% соответственно. Выявлено значимое преимущество группы с дополнительным применением фонофореза фитопелоидопрепарата по сравнению с группами контроля ($p<0,001$) и сравнения ($p<0,01$), а между ГС и КГ различия статистически незначимые.

Коррекция ИР – ключевого звена патогенеза НАЖБП представляет собой важное направление курортной терапии этого заболевания. МВ, воздействуя через нейрогуморальные и эндокринные механизмы, повышают активность гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы, вследствие чего активируется секреция гастроинтестинальных гормонов и инсулина с повышением чувствительности тканей к инсулину [86-88, 119, 129].

Дополнительное применение фонофореза фитопелоидопрепарата способствовало усилению метаболических и гормональных эффектов МВ с более статистически значимым снижением ИР. В наших исследованиях наибольшие положительные сдвиги показателей уровня гликемии, базального инсулина и индекса HOMA, свидетельствующие о выраженном уменьшении ИР, наблюдалось в ОГ - у 77,5% на 22,2%, 37,8% и 48,7%, с менее значимой динамикой в ГС - у 67,5% на 12,5%, 17,8% и 27,6% и в КГ - у 65% на 11,2%, 14,9%, 23,8% соответственно, с высокой значимостью различий между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и $p_{2-3}<0,001$) и недостоверным различием между КГ и ГС ($p_{1-2} \geq 0,05$).

Поскольку между ИР и адипоцитами существует взаимосвязь, обусловленная

единой гормонально-воспалительной основой, то уменьшение ИР способствовало нормализации секреции гормонов жировой ткани - снижению лептина и повышению адипонектина в ОГ - на 41,5% и 42,8%, в ГС - на 23,2% и 26,9% и в КГ - на 19,5% и 21,7% соответственно, значимость различий отмечена по-прежнему между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и p_{2-3}<0,001)

Метаболические эффекты питьевых МВ, усиленные ультразвуком и фитопелоидопрепаратом, проявились и нормализацией энергетического обмена в ОГ у 82,5%, в ГС у 72,5% и в КГ у 65%, характеризовавшиеся снижением лактата и повышением пирувата в ОГ - на 27% и 29,2%, в ГС - на 14,4% и 17,8%, а в КГ - на 12,6% и 15,8% с высокой значимостью различий между КГ и ОГ, а также между ГС и ОГ (p_{1-3} и p_{2-3}<0,001).

Улучшение кровотока в воротной вене проявилось нормализацией измененных показателей скоростных характеристик в ОГ у 87,5% пациентов на 11,8% - 21,3%, в ГС - у 77,5% на 7,6% - 12,1% и в КГ – у 67,5% на 6,3% - 8,5% со значимостью различий между КГ и ГС, КГ и ОГ (p_{1-2} и p_{1-3}<0,05), а также ГС и ОГ ($p_{2-3} \leq 0,05$). Более значимые благоприятные изменения портальной гемодинамики в группах пациентов, получавших УЗТ и ФФ, обусловлены сочетанным воздействием МВ «Славяновская», ультразвука и фитопелоидопрепарата, одним из механизмов действия которых является улучшение внутриорганного кровотока.

Уровень тревожности (как личностной, так и ситуативной) в результате пребывания пациентов на курорте снизился, войдя в диапазон средне-допустимой нормы. Проявления астении (как эмоциональной, так и физической) уменьшились, что, в том числе, нашло отражение в повышении толерантности к физическим нагрузкам на маршрутах терренкура.

Сравнительная оценка динамики показателей высокого и среднего уровней тревожности по шкале Тейлора между группами пациентов выявила значимое преимущество лечебных комплексов, в которых пациенты получали УЗТ и ФФ, по сравнению с группой контроля. При этом высокий уровень тревожности в КГ снизился на 21,8%, в ГС на 34,7% и в ОГ на 49,8%, а средний уровень – на 19,6%,

39% и 54,5% соответственно (p_{1-2} и $p_{1-3}<0,001$; $p_{2-3}<0,005$).

Аналогичные изменения наблюдались и при изучении динамики показателей уровня депрессивной симптоматики. В результате сравнительной оценки благоприятных сдвигов показателей депрессии также отмечено преимущество ОГ и ГС по отношению к контролю: в ОГ установлено снижение уровня умеренной депрессии на 57,1%, в ГС - на 41,3% и в КГ - на 29,4% с высокой значимостью различий между КГ и ГС, КГ и ОГ (p_{1-2} и $p_{1-3}<0,001$), с менее значимым различием между ГС и ОГ ($p_{2-3}<0,005$).

Благоприятная динамика клинико-лабораторных и психологических параметров у пациентов с НАЖБП оказала позитивное влияние на повышение КЖ по показателям физического и психологического здоровья. Улучшение КЖ обусловлено в первую очередь снижением уровня тревожности и депрессии, поскольку эти показатели имеют положительную тесную и средней силы корреляционную связь с параметрами психического ($r=0,7206$, $p<0,001$) и физического ($r=0,6799$, $p<0,001$) здоровья.

Рост уровня параметров физического здоровья в КГ отмечен у 67,5% на 15%, в ГС - у 77,5% на 23,9% и в ОГ - у 87,5% на 32,3% (p_{1-2}, p_{1-3} и $p_{2-3}<0,05$). Результаты самооценки психического здоровья выявили улучшение показателей в КГ на 17,4%, в ГС - на 21,8% и в ОГ на 31,4% со значимостью различий (p_{1-2}, p_{1-3} и $p_{2-3}<0,05$).

Позитивные изменения психоэмоционального состояния пациентов объясняются в основном благоприятным действием лечебных факторов, влияющих на психическую составляющую здоровья, - «выключением» пациентов из привычной социально-психологической среды, благоприятным воздействием климата и ландшафта курорта. Значимое преимущество ОГ обусловлено также нормализацией функционального состояния печени и метаболических процессов, которые в большей степени проявились в этой группе вследствие сочетанного, компарантного воздействия природных лечебных факторов, ультразвука и фито-пелоидопрепарата.

Общая эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП

(значительное улучшение и улучшение) в ГС с дополнительным использованием УЗТ составила 77,5%, тогда как в КГ, в которой пациенты получали только бальнеопитьевое лечение, улучшение отмечено у 67,5% ($p_{1-2}<0,05$). Более значимый лечебный эффект (87,5%) наблюдался по-прежнему в ОГ, получавшей дополнительно ФФ смеси масла расторопши и пелоидопрепарата (Тамбуил-масляный раствор) со значимостью различий с КГ ($p_{1-3}<0,01$) и ГС ($p_{2-3}<0,05$).

Отдаленные результаты санаторно-курортного лечения изучены у 67 пациентов с НАЖБП через 12 месяцев анкетным методом. Оценивалось общее самочувствие в течение года, в том числе проявления болевого, диспепсического и астенического синдромов, длительность ремиссии, частота обострений с временной нетрудоспособностью по больничным листам (б/л) и КЖ по опроснику MOS SF-36.

Анкетированием охвачены пациенты 3 групп наблюдения: 21 человек - из КГ, получавшие традиционное санаторно-курортное лечение (внутренний прием МВ «Славяновская» и минеральные ванны), 22 человека - из ГС, дополнительно получавшие УЗТ, и 24 человека - из ОГ, получавшие в дополнение к традиционной методике курортной терапии ФФ фитопелоидопрепарата.

Анализ полученных при анкетировании данных лёг в основу оценки результатов терапии, которые трактовались как: «хорошие» - длительность ремиссии не менее 9 месяцев и хорошие показатели КЖ; «удовлетворительные» - длительность ремиссии не менее 6 месяцев и средний уровень показателей КЖ и «неудовлетворительные» - появление через 4-5 месяцев клинических проявлений заболевания или усиление имеющейся клинической симптоматики (боли в правом подреберье, сопровождающиеся диспепсическими явлениями, нарастающие симптомы астении), пребывание на больничном листе или госпитализация в стационар, низкие показатели КЖ.

Длительность ремиссии у пациентов с НАЖБП в отдаленном периоде определялась как: «хорошая» - в течение 8 - 9 месяцев и более; «удовлетворительная» - от 6 до 8 месяцев и «неудовлетворительная» - менее 6 месяцев.

Оценка анкетных данных выявила преимущество лечебных комплексов с УЗТ и ФФ фитопелоидопрепарата по отношению к группе контроля по наличию хороших результатов лечения. В КГ «хорошая ремиссия» наблюдалась в 1,7 раза реже, чем в ГС и в 2,3 раза реже, чем в ОГ, в которой к тому же хорошие результаты отмечались в 1,4 раза чаще, чем в ГС (p_{1-2} и $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,01$). Значимое различие между КГ и ОГ наблюдалось и в количестве неудовлетворительных результатов ($p<0,01$).

Аналогичная динамика отмечена и по результатам анализа длительности ремиссии у пациентов изучаемых групп. Наибольшая частота «хорошей» ремиссии наблюдалась в ОГ у 62,5%, реже в ГС – у 50%, а наименьшее число в КГ – у 33,3%. В то же время «неудовлетворительная» ремиссия с большей частотой отмечена в КГ - у 23,8% со снижением количества пациентов в ГС до 13,6% и в ОГ до 8,3%. Соответственно и значимость различий наиболее высокой была между КГ и ОГ ($p_{1-3}<0,01$), менее значимые различия наблюдались между КГ и ГС, а также между ГС и ОГ (p_{1-2} и $p_{2-3}<0,05$).

Анализ динамики клинической симптоматики в отдаленный период также показал значимое преимущество ОГ и ГС по сравнению с КГ в сохранении достигнутого в результате курортной терапии снижения клинических проявлений заболевания. Рост числа пациентов с болевым, диспепсическим и астеническим синдромами в отдаленные сроки наблюдения в КГ отмечался в 1,5 раза чаще по отношению к ГС и в 2 раза чаще по сравнению с ОГ, в то же время в ГС этот показатель в 1,3 раза был выше, чем в ОГ (p_{1-2} и $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,01$).

Положительные результаты санаторно-курортного лечения проявились и в уменьшении числа пациентов, получавших в течение года после курортной терапии б/л по временной нетрудоспособности. Снижение количества листков нетрудоспособности у пациентов с НАЖБП в течение года до курортного лечения и в отдаленные сроки наблюдения показала, что в КГ количество б/л в отдаленном периоде снизилось в 1,5 раза, в ГС в 2,5 раза и в ОГ в 3,5 раза со значимостью различий КГ и ГС ($p_{1-2}<0,05$), КГ и ОГ ($p_{1-3}<0,01$), ГС и ОГ ($p_{2-3}<0,05$).

Оценка изменений параметров КЖ в отдаленном периоде показала, что снижение физического здоровья в КГ произошло на 16,8%, тогда как в ГС этот показатель составлял 8,9%, а в ОГ- 5,2%. Наиболее значимое преимущество ОГ имела по отношению к КГ (p_{1-3}<0,01), менее значимое различие наблюдалось между КГ и ГС, а также между ГС и ОГ (p_{1-2} и p_{2-3}<0,05).

Ухудшение показателей психического здоровья по сравнению с уровнем в конце курортной терапии в большей степени отмечено также в КГ - на 19,1%, в меньшей степени - в ГС на 12,8%, а наиболее стойкий лечебный эффект замечен в ОГ, где данный показатель снизился лишь на 8% (p_{1-2}<0,05, p_{1-3}<0,01).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что дополнительное включение в комплекс традиционной курортной терапии НАЖБП фонофореза смеси масла расторопши и пелоидопрепарата (Тамбуил-масляный раствор) способствует более выраженной благоприятной динамике клинико-лабораторных и функциональных показателей, а также психологического статуса, улучшение которых оказывает позитивное влияние на КЖ с ростом общей эффективности лечения на 20%.

Повышение эффективности санаторно-курортного лечения НАЖБП обусловлено синдромно-патогенетическим влиянием новой медицинской технологии за счет взаимопотенцирующего и компарантного действия бальнеопитьевого лечения, ультразвука и фитопелоидопрепарата на основные звенья патогенеза метаболических поражений печени. Результатом лечебного действия разработанной новой медицинской технологии является улучшение липидного, углеводного и энергетического метаболизма с коррекцией ИР - ключевого звена метаболических поражений печени, а также нормализация обменных процессов в гепатоцитах с улучшением функционального состояния печени и печеночного кровотока. Нормализация метаболических процессов и функционального состояния печени, а также благоприятное воздействие климато-ландшафтного фактора приводят к позитивным изменениям психоэмоционального состояния и КЖ пациентов с НАЖБП.

Непосредственные результаты исследования были подтверждены оценкой анкетных данных 67 пациентов с НАЖБП, полученных через 12 месяцев после санаторно-курортного лечения. Выявлено значимое преимущество ОГ пациентов, получавших в дополнение к природным лечебным факторам ФФ фитопелоидопрепарата, проявившееся в более высоких показателях отдаленных результатов курортной терапии - длительности сохранения положительной динамики клинической симптоматики, продолжительности ремиссии, повышении трудоспособности и улучшении качества жизни.

Для практического здравоохранения предложена методика комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП печени с сочетанным применением природных лечебных факторов и фонофореза смеси масла расторопши и пелоидопрепарата (Тамбуил-масляный раствор), позволяющая повысить эффективность курортной терапии на 20%.

ВЫВОДЫ

1. В исходном состоянии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени выявлены: абдоминальное ожирение (у 72,5%); болевой, диспепсический, астенический синдромы и умеренная гепатомегалия (у 56,7% - 79,2%); патологические отклонения (в 1,5 - 2 раза) лабораторных показателей (функциональных проб печени, перекисного гомеостаза, липидного, углеводного и энергетического обменов, инсулинорезистентности и гормонов жировой ткани) по сравнению с нормативными значениями ($p<0,001$); отклонения на 10-17% параметров портальной гемодинамики ($p<0,05$); повышение в 2 раза уровня тревожности ($p<0,001$) и в 1,5 раза – показателей депрессивной симптоматики ($p<0,01$); снижение в 1,5 - 2 раза параметров качества жизни ($p<0,001$). При этом выявлена значимая положительная корреляционная связь ($r=0,5944$ - $0,6811$, $p< 0,001$) между показателями функционального состояния печени (цитолиза, холестаза), липидного, углеводного обменов и абдоминальным ожирением (ИМТ, ОТ/ОБ), а также индексом стеатоза печени (FLI).

2. Включение ультразвуковой терапии в традиционный комплекс санаторно-курортного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью

печени способствовало статистически значимому усилению благоприятного влияния внутреннего и наружного применения минеральной воды на динамику клинической симптоматики ($p<0,05$), функциональных проб печени ($p<0,01$) и скоростных характеристик воротного кровотока ($p<0,01$).

3. Комплексная курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением фонофореза смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора оказала статистически более значимое влияние на динамику клинических проявлений и функционального состояния печени, инсулинорезистентности и метаболического статуса, адипокинового дисбаланса и перекисного гомеостаза, психологического состояния и качества жизни со снижением уровня патологических отклонений в 1,48 – 1,97 раза ($p<0,01$), что превышает на 19,7% - 32,8% показатели в контрольной группе и на 10,4% - 22,6% в группе сравнения.

4. Общая эффективность санаторно-курортного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, получавших только бальнеопитьевое лечение, составила 67,5%, с дополнительным использованием ультразвуковой терапии – 77,5% ($p_{1-2}<0,05$), а в группе, получавшей фонофорез смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора - 87,5%, что на 20% выше эффективности традиционной санаторно-курортной терапии ($p_{1-3}<0,001$), за счет синдромно-патогенетического влияния природных и преформированных лечебных физических факторов, фито- и пелоидопрепаратов, обусловленного их взаимопотенцирующим и компарантным воздействием на основные патологические процессы данного заболевания.

5. Сравнительная оценка устойчивости лечебного эффекта в отдаленные сроки после курортной терапии в изучаемых группах показала, что наиболее продолжительная ремиссия (в течение 9 и более месяцев) наблюдалась в 1,5 раза чаще у пациентов, дополнительно получавших ультразвуковую терапию и в 2 раза чаще у получавших фонофорез фитопелоидопрепарата по сравнению с контролем ($p_{1-2}<0,05$, $p_{1-3}<0,01$). Частота временной нетрудоспособности по количеству больничных листов снизилась в контрольной группе в 1,5 раза, в группе

сравнения в 2,5 раза и в основной группе в 3,5 раза (p_{1-2} и $p_{2-3}<0,05$; $p_{1-3}<0,01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для практического здравоохранения предложена методика комплексного санаторно-курортного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с сочетанным применением природных лечебных факторов и фонофореза смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора, которая обеспечивает более выраженную благоприятную динамику клинико-лабораторных, функциональных показателей и психологического статуса, улучшение которых оказывает позитивное влияние на качество жизни с ростом общей эффективности лечения на 20%, а также значимому увеличению длительности ремиссии заболевания:

- санаторно-курортный режим;
- лечебная ходьба по терренкуру;
- лечебное питание - гипокалорийная диета (1700-1800 кКал);
- лечебная физкультура (групповая при заболеваниях печени);
- внутренний прием маломинерализованной (3,6 г/л) слабоуглекислой сульфатно-гидрокарбонатной кальциево-натриевой минеральной воды «Славяновская», в

дозе 3,5 мл/кг массы тела, за 40 минут до еды, в теплом виде;

- минеральные ванны с МВ «Славяновская» температурой 36-37°С, продолжительностью 15 минут, через день, на курс лечения 8 процедур;

- фонофорез смеси масла расторопши пятнистой и Тамбуил-масляного раствора (в соотношении 1:1) на область печени (методика лабильная, режим непрерывный, частота 880 кгц, интенсивность 0,2-0,4 Вт/см^2, экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДН – адипонектин

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АО - абдоминальное ожирение

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза

ГП – глутатионпероксидаза

ГС – группа сравнения

Ед/л – единица на литр

Ед/мл – единица на миллилитр

ИМТ – индекс массы тела

ИР - инсулинорезистентность

КГ – контрольная группа

КЖ – качество жизни

МТ – масса тела

нг/мл - нанограмм на миллилитр

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НИР – научно-исследовательская работа

ОБ – окружность бедер

ОГ – основная группа

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ПОЛ – перекисное окисление липидов

РКИ - рандомизированное контролируемое исследование

ЛП - лептин

ЛФФ – лечебные физические факторы

МВ – минеральная вода

МДА – малоновый диальдегид

Ме - медиана

мкг/мл – микрограмм на миллилитр

мкКат/л – микрокат на литр

мкМЕ/л – микроединица на литр

мкмоль/л – микромоль на литр

ммоль/л – миллимоль на литр

СД 2 – сахарный диабет 2-го типа

СЖК – свободные жирные кислоты

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФФ - фонофорез

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЩФ – щелочная фосфатаза

Q - квартиль

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамова, Ж.И. Человек и противоокислительные вещества: справочное пособие / Ж.И. Абрамова, Г.И. Оксенгендлер. - Санкт-Петербург: Наука, 1985.- 230 с.

2. Абрамович, С.Г. Ультразвуковая терапия: пособие для врачей / С.Г. Абрамович. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 44 с.

3. Абрамцова, А.В. Теоретическое обоснование коррекции метаболического синдрома природными минеральными водами в перспективе экспериментальных исследований / А.В. Абрамцова, Н.В. Ефименко, В.Ф. Репс [и др.] // Курортная медицина. – 2017. – № 4. – С.16-19.

4. Азов, С.Х. Ультразвуковая терапия и лекарственный ультрафонофорез / С.Х. Азов, А.К. Курьянов // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – Т.12, № 1. – С.133-135.

5. Аметов, А.С. Ожирение: роль лептина / А.С. Аметов, Ф.Р. Абдулкадирова, Р.А. Покровская [и др.] // Лечение и профилактика. – 2014. – № 2. – С. 86-91.

6. Андреев, Д.Н. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года / Д.Н. Андреев, И.В. Маев, Д.Т. Дичева [и др.] // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19, № 8. – С. 8-13.

7. Артемова, Н.М. Ультразвуковая терапия как корригирующая технология восстановительной медицины: учебное пособие / Н.М. Артемова, А.Г. Малыгин, А.В. Соколов. – Рязань: РИО РГМУ, 2011. – 74. с.

8. Бабенко, А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом / А.Ю. Бабенко, М.Ю. Лаевская // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 1. – С. 34-40.

9. Бакулин, И.Г. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, Е.В. Виницкая [и др.] // Доктор Ру. Гастроэнтерология. – 2015. – Т. 113, № 12. – С. 57-64.

10. Бакулин, И.Г. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, В.А. Кейян [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 49-57.

11. Балукова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы / Е.В. Балукова, Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова // Фарматека. – 2016. – № 2. – С. 63-68.

12. Балукова, Е.В. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов / Е.В. Балукова, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2, № 1-1. – С. 35-40.

13. Биек, А.Ю. Метаболически ассоциированная неалкогольная жировая болезнь печени / А.Ю. Биек, А.Р. Саитов, И.Ю. Добрынина [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. – 2021. – № 3. – С. 14-19.

14. Богомолов, П.О. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фарматека. – 2003. – № 10. – С. 31-39.

15. Борисов, А.Е. Оценка эффективности допплерографии у больных диффузными заболеваниями печени с синдромом портальной гипертензии / А.Е. Борисов // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2002. – Т. 161, № 2. – С. 26-31.

16. Бородкина, Д.А. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики / Д.А. Бородкина О.В. Груздева, О.Е. Акбашева [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 62-66.

17. Бородкина, Д.А. Резистентность к лептину: возможные механизмы формирования и потенциальные возможности коррекции / Д.А. Бородкина, О.В. Груздева, Е.Е. Бычкова [и др.] // Врач. – 2021. – № 2. – С. 27-32.

18. Борсуков, А.В. Возможности сравнительной оценки портального кровотока, эластографии и результатов биопсии печени у больных с диффузными заболеваниями печени / А.В. Борсуков, И.В. Перегудов, Н.С. Степанова // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2009 – Т. 8, № 2-30. – С. 39-45.

19. Ботвинева, Л.А. Эффективность питьевых минеральных вод в лечении пациентов с метаболическим синдромом / Л.А. Ботвинева, Н.А. Самсонова, Л.Н. Мельникова // Материалы юбилейной научно-практической конференции,

посвященной 150-летию русского бальнеологического общества. – Пятигорск, 2013. – С. 357-358.

20. Брель, Ю.И. Препараты расторопши: механизмы действия и применение при заболеваниях печени / Ю.И. Брель, А.П. Лызаков, Э.С. Питкевич // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 3. – С. 36-42.

21. Бутрова, С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома / С.А. Бутрова, Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – Т. 1, № 1. – С. 10-16.

22. Вербовой, А.Ф. Ожирение и сердечно-сосудистая система / А.Ф. Вербовой, А.В. Пашенцева, Л.А. Шаронова // Клиническая медицина. – 2017. – Т. 95, № 1. – С. 31-35.

23. Винницкая, Е.В. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени / Е.В. Винницкая, Ю.Г. Сандлер, Д.С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. – 2020. Т. 16, № 24. – С. 54-63.

24. Вовк, Е.И. Расторопша в современной гепатологии: эстафета поколений из Древней Греции в наши дни / Е.И. Вовк // Природная медицина. – 2011. – № 6. – С. 29-31.

25. Вовк, Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е.И. Вовк // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 46-53.

26. Воробьев, В.И. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита в процессе постнатального онтогенеза / В.И. Воробьев, Е.Н. Щербакова, Н.И. Захаркина // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3.

27. Выгоднер, Э.Б. Физические факторы в гастроэнтерологии: книга /Э.Б. Выгоднер. – Москва: Медицина, 1987. – 302.с.

28. Гальченко, О.Е. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени / О.Е. Гальченко, В.А. Морозова, А.Р. Бабаева [и др.] // Лекарственный вестник. – 2015 – Т. 9, № 2-58. – С. 7-17.

29. Гельт, Т.Д. Клиническая значимость нарушений периферической микроциркуляции при диффузных заболеваниях печени / Т.Д. Гельт, А.В. Борсуков // Гепатология и гастроэнтерология. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 53-57.

30. Герасименко, М.Ю. Пелоидотерапия в лечебно-реабилитационных и профилактических программах / М.Ю. Герасименко, П.В. Астахов, Н.Г. Бадалов [и др.] // Клинические рекомендации. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2018. – Т.17, № 1. – С. 40-48.

31. Голованова, Е.В. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / Е.В. Голованова, Л.Б. Лазебник // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – Т. 135, № 11 – С. 76-83.

32. Гульман, М.И. Роль допплерографии в оценке степени фиброзирования ткани печени при хронических гепатитах и циррозе печени / М.И. Гульман, Ю.С. Винник, С.И. Жестовская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2005. – С. 39-41.

33. Дзугкоев, С.Г. Адипокины, ожирение и метаболические нарушения / С.Г. Дзугкоев, Ф.С Дзугкоева, И.В. Можаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 6.

34. Драпкина, О.М. Взаимосвязь метаболического синдрома, асептического воспаления и дисфункции эндотелия / О.М. Драпкина, С.О. Чапаркина // Российские медицинские вести. – 2007. – Т. 12, № 3. – С. 67-75.

35. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени как компонент метаболического синдрома / О.М. Драпкина, Д.С. Гацолаева, В.Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2010. – № 2. – С. 72-78.

36. Драпкина, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, Т.А. Деева, Н.П. Волкова [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 116-123.

37. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) / О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 4. – С. 32-38.

38. Драпкина, О. М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – № 4. – С. 424-429.

39. Ефименко, Н.В. Бальнеогомеопрепараты на основе сульфидной иловой грязи озера Большой Тамбукан / Н.В. Ефименко, Д.П. Романова, П.Б. Кочиева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2012. – С.70-73.

40. Ефименко, Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. / Н.В. Ефименко // Курортная медицина. – 2015. – № 3. – С.2-7.

41. Ивашкин, В.Т. 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. – Т. 25, № 6. – С. 31-41.

42. Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин // Методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени. – Москва, 2015. – 48 с.

43. Ивашкин, В.Т. 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. – Т. 26, № 2. – С. 24-42.

44. Казюлин, А.Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз / цирроз / А.Н. Казюлин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 4, № 40. – С. 50-60.

45. Калинин, А.В. Метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени / А.В. Калинин, Г.М. Такмулина // Научные ведомости. – 2009. – № 12 (67). – С. 5-10.

46. Карагулов, Х.Г. Выбор оптимальной технологии для масляного экстракта тамбуканских пелоидов / Х.Г. Карагулов, А.М. Темирбулатова, Э.Ф. Степанова // Научные ведомости. – 2010. – № 22. – С.68-72.

47. Коздринь, Р.Р. Методические рекомендации по фармацевтическому консультированию при выборе гепатопротекторных средств / Р.Р. Коздринь, Л.В. Шукиль. – Омск, 2012. – 65.с.

48. Козлов, А.П. Портальный кровоток при неалкогольной жировой болезни печени в динамике лечения / А.П. Козлов // Scientific Journal «ScienceRise» – 2014. – Т. 5, № 4(5). – С. 17.

49. Комшилова, К.А. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении / К.А. Комшилова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 3. – С. 3-11.

50. Кособян, Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 55-64.

51. Крахмалова, Е.О. Состояние портального кровотока у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и сопутствующей кардиоваскулярной патологией / Е.О. Крахмалова, А.П. Козлов // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 3. – С. 115-119.

52. Кролевец, Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021 / Т.С. Кролевец, М.А. Ливзан // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 27-35.

53. Круглякова, М.В. Оценка показателей антиоксидантной и глутатионовых систем в крови здоровых людей / М.В. Круглякова, О.В. Смирнова, Н.М. Титова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. – 2019. – Т. 11, № 5. – С. 64-68.

54. Куликов, А.Г. Применение лечебной грязи «Томед» в клинической практике: учебное пособие / А.Г. Куликов, Т.Н. Зайцева, Д.Д. Воронина. – Москва, 2017. – 42 с.

55. Куркин, В.А. Сравнительное исследование антиоксидантной активности некоторых флавоноидов и гепатопротекторных лекарственных препаратов на основе плодов расторопши пятнистой / В.А. Куркин, Е.В. Авдеева, О.Е. Правдивцева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – С. 203-204.

56. Кучер, А.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек / А.Г. Кучер, А.В. Смирнов, И.Г. Каюков [и др.] // Нефрология. – 2005 – Т. 9, № 1. – С. 9-19.

57. Кытикова, О.Ю. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени / О.Ю. Кытикова, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 2. – С. 15-25.

58. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, Е.Г. Егорова // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 26. – С. 1706-1708.

59. Лазебник, Л.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (Рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник, В.Г. Радченко, Е.В. Голованова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – Т. 138, № 2. – С. 22-37.

60. Левитан, Б.Н. Клинико-диагностическое значение допплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени / Б.Н. Левитан, Б.А., Гринберг, А.В. Астахин [и др.] // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2009. – № 2. – С. 31-36.

61. Ливзан, М.А. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания / М.А. Ливзан, О.В. Гаус, Н.А. Николаев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. –Т. 170, № 10. – С. 57-65.

62. Луцкий, М.А. Активность эндогенной системы антиоксидантной защиты в процессе жизнедеятельности организма / М.А. Луцкий, Т.В. Куксова, М.А. Смелянец [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 20-23.

63. Маев, И.В. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени / И.В. Маев, Е.И. Кузнецова, Д.Н. Андреев [и др.] // Consilium Medicum. – 2015; – Т. 17, № 8. – С. 20-27.

64. Маев, И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый [и др.] // – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.

65. Маев, И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет в контексте диабетической болезни печени: возможности ассоциированной терапии / И.В. Маев, М.М. Осадчук, М.А. Осадчук [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15, № 4. – С. 586-593.

66. Маевская, М.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты / М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91, № 2. – С. 109-117.

67. Максимов, В.А. Болезни цивилизации: системные метаболические поражения / В.А. Максимов, К.К. Далидович, А.М. Федорук [и др.]. – М.: «АдамантЪ», 2020. – 671 с.

68. Махов, В.М. Жировая болезнь печени. Современный патогенетический подход к терапии / В.М. Махов, Т.В Володина, А.С. Панферов // Медицинский Совет. – 2016. – № 9. – С. 76-82.

69. Мельниченко, Г.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. –Т. 21, № 2. – С. 45-53.

70. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е.Б. Меньщикова, В.З. Ланкин, Н.К. Зенков [и др.]. – Москва, 2006. – 556 с.

71. Месникова, И.Л. Клиническая эффективность препаратов расторопши в лечении неалкогольной жировой болезни печени / И.Л. Месникова, Р.В. Хурса // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18, № 1. – С. 101-102.

72. Миронова, Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные возможности терапии / Е.А. Миронова, О.Е. Березутская, Н.Л. Головкина // Фарматека. – 2016. – № 15. – С. 34-38.

73. Мишина, Е.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? / Е.Е. Мишина, А.Ю. Майоров, П.О. Богомолов [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20, № 5. – С. 335-342.

74. Морозов, С.В. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени - к контролю над лечением / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый, Н.Ю. Стукова [и др.] // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 31-37.

75. Морозова, И.Л. Обоснования использования низкочастотного ультразвука для ультрафонофореза хондроитина сульфата при артрите / И.Л. Морозова, Н.В. Войченко, Е.Л. Рыжковская [и др.] // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2014. – № 6. – С. 13-18.

76. Мурадов, С.В. Микробиологические свойства и биомедицинское тестирование пелоидных препаратов из активированной лечебной грязи / С.В. Мурадов // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т.20, № 4. – С.38-40.

77. Мурадов, С.В. Физико-химические свойства растворов лечебной грязи и основы технологии получения пелоидных препаратов / С.В. Мурадов, С.В. Рогатых // Научно-технический вестник Поволжья. – 2013. – № 3. – С. 214-217.

78. Мязин, Р.Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени / Р.Г. Мязин // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 39-42.

79. Никонов, Е.Л. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / Е.Л. Никонов, В.А. Аксенов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 3. – С. 62-66.

80. Обросов, А.Н. К вопросу о механизме физических факторов / А.Н. Обросов // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 5. – С. 46-48.

81. Осипов, Ю.С. Природные лечебные факторы кавказских минеральных вод в оздоровлении и санаторно-курортном лечении стажированных работников

химической промышленности с неалкогольной жировой болезнью печени: пособие для врачей / Ю.С. Осипов, А.Г Пак, А.В. Карасева. – Пятигорск, 2017. – 33 с.

82. Павлов, Ч.С. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре / Ч.С. Павлов, О.Н. Коновалова, В.Т. Ивашкин // Клиническая медицина. – 2009. – Т. 87, № 11. – С. 40-44.

83. Павлов, Ч.С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / Ч.С. Павлов, Е.А. Кузнецова, М.Г. Арсланян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 230-234.

84. Подымова, С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени / С.Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 4. – С.62-66.

85. Полунина, Т.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / Т.Е. Полунина // Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 5-9.

86. Полушина, Н.Д. Перспективы использования питьевых минеральных вод в качестве первичной профилактики заболеваний / Н.Д. Полушина, В. К. Фролков // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1990. – № 5. – С. 12-17.

87. Полушина, Н.Д. Адаптационные реакции в гормональной системе употребления минеральной воды / Н.Д. Полушина // Вопросы курортологии физиотерапии и лечебной физкультуры. – 1991. – № 6. – С. 26-30.

88. Полушина, Н.Д. Гормональные механизмы первичной профилактики гастродуоденальных язв при действии питьевых минеральных вод: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Нина Дмитриевна Полушина; Пятигорск, 1993. – 44 с.

89. Пономаренко, Г.Н. Общая физиотерапия / Г.Н. Пономаренко. – Москва, «ГЭОТАР-Медиа», 2012. – С. 168-172.

90. Пономарева, И.П. Неалкогольные болезни печени: современные возможности ультразвуковой диагностики / И.П. Пономарева, Е.М. Дьякова, О.С. Путивцева [и

др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2021. – № 4. – С. 41-45.

91. Резникова, С.В. Терапевтическое применение ультразвуковых волн: учебное пособие / С.В. Резникова. – Благовещенск, 2007. – 23 с.

92. Ройтман, А.П. Влияние уменьшения массы тела на концентрацию адипонектина у больных с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа / А.П. Ройтман, В.В. Долгов, А.В. Селиванова [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 12. – С. 46-47.

93. Ройтберг, Г.Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезни печени / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 58-61.

94. Саакян, А.Г. Влияние питьевых минеральных вод Ессентукского типа на сано- и патогенетические механизмы язвенной болезни / А.Г. Саакян // Курортное лечение язвенной болезни. – Пятигорск, 1983. – С. 71-80.

95. Сайфутдинов Р.Г. Неалкогольный стеатогепатит / Р.Г. Сайфутдинов // Практическая медицина. – 2008. – Т. 8, № 32. – С. 22-24.

96. Салль, Т.С. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени / Т.С. Салль, Е.С. Щербакова, Е.С. Ситкин [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 120-131.

97. Самородская, И.В. Сердечно-сосудистые заболевания и ожирение. Возможности бариатрической хирургии / И.В. Самородская, Н.В.Кондрикова // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2015. – № 3. – С. 53-60.

98. Селиверстов, П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики / П.В. Селиверстов, С.Н. Джадхав, Д.Б. Цурцумия [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 5. – С. 36-40.

99. Семенистая, М.Ч. Неалкогольная жировая болезнь печени: сравнительная оценка подходов к диагностике и терапии в Российской Федерации и Китайской Народной Республике / М.Ч. Семенистая, Ц. Фан, О.В. Величенко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 6. – С. 63-70.

100. Серов, И.С. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / И.С. Серов, И.И. Блохина, В. Н. Шагина // Молодой ученый. – 2019. – Т. 275, № 37. – С. 112-114.

101. Симонова, Т.М. Курортная терапия метаболических поражений печени с применением природных и преформированных физических факторов: пособие для врачей / Т.М. Симонов, Т.Е. Федорова, А.Г Пак., В.В. Коломейцев. – Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства: Ессентуки, 2021. – 25 с.

102. Симонова, Т.М. Неалкогольная жировая болезнь печени – связь с метаболическим синдромом, методики курортной терапии / Т.М. Симонов, Н.В. Ефименко, А.С. Кайсинова, В.В. Коломейцев [и др.] // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2021. – Т.27, № 3. – С. 66-70.

103. Сметнев, С.А. Роль пептидных гормонов (адипонектин, лептин, инсулин) в патогенезе атеросклероза / С.А. Сметнев, А.Н. Мешков // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 5. – С. 522-528.

104. Стаценко, М.Е. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача / М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2019. – Т. 70, № 2. – С.134-139.

105. Стахнёва, Е.М. Связь гормонов жировой ткани с маркерами воспаления и гомоцистеином при коронарном атеросклерозе / Е.М. Стахнёва, Е.В. Каштанова, Я.В. Полонская [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2016. – № 3. – С. 75-79.

106. Ступникова, Н.А. Препараты лечебных грязей / Н.А. Спутникова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2006. – № 5. – С. 95-100.

107. Танянский, Д.А. Роль адипокинов и неэстерифицированных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности / Д.А. Танянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина [и др.] // Проблемы Эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 3. – С. 13-16.

108. Терещенко, И.В. Адипонектин в норме и патологии / И.В. Терещенко, Я.А. Каменских, А.А. Суслина // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 12. – С. 126-132.

109. Тирикова, О.В. Проблемы диагностики неалкогольной жировой болезни печени / О.В. Тирикова, Н.М. Козлова, С.М. Елисеев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2017. – № 7. – С. 33-39.

110. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта» / Д.И. Трухан // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 1. – С. 1-7.

111. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи / Д.И. Трухан // Медицинский совет. – 2015. – № 17. – С. 78-84.

112. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: возможности урсодезоксихолевой кислоты / Д.И. Трухан, О.А. Билевич // Медицинский совет. – 2019. – № 6. – С. 86-94.

113. Тугушев, А.С. Оценка гемодинамических параметров печёночного и висцерального кровотока при декомпенсации цирроза печени / А.С. Тугушев, О.С. Черковская, Д.И. Михантьев // Запорожский медицинский журнал. – 2021. – Т. 23, № (3-126) – С. 363-369.

114. Тухбатуллин, М.Г. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии / М.Г. Тухбатуллин, Г.Р. Ахунова, З.М. Галева // Практическая медицина. – 2014. – Т. 79, № 3. – С. 54-61.

115. Федоров, И.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: методические рекомендации / И.Г. Федоров, Г.Г. Тотолян, Л.Ю. Ильченко [и др.]: – Москва, 2015. – 42 с.

116. Федотченко, А.А. Грязелечение (пелоидотерапия) / А.А. Федотченко // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 6. – С. 273-276.

117. Фёдорова, Т.Е. Питьевые минеральные воды различного химического состава и минерализации в медицинской реабилитации больных с метаболическими и токсико-химическими поражениями печени на санаторно-курортном этапе: методическое пособие / Т.Е. Федорова, Ю.С. Осипов, А.Г Пак. – Пятигорск, 2013. – 24 с.

118. Фёдорова, Т.Е. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени у

больных с метаболическим синдромом с применением питьевых минеральных вод Ессентукского типа / Т.Е. Федорова, Н.В. Ефименко, М.Х. Ортабаева [и др.] // Медицинский вестник Юга России. – 2016. № 2. – С. 58-61.

119. Фролков, В.К. Функциональные резервы гликогомеостатической системы и ее стабилизация минеральной водой / В.К. Фролков, И.П. Бобровницкий - Москва, 2007. - 48 с.

120. Цыганкова, О.В., Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? / О.В. Цыганкова, А.Р. Бадин, А.А. Старичков // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. –2018. – Т. 2, № 3. – С. 23-28.

121. Чанчаева, Е.А. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека / Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – Т. 7, № 112. – С. 50-58.

122. Чеснокова, Н.П. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 7. – С. 37-41.

123. Чеснокова, Н.П. Этиология, патогенез и метаболические признаки недостаточности углеводного обмена в печени / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, Н.В. Полутова // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 76-78.

124. Черкашина, Е.А., Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Е.А. Черкашина, Л.В. Петренко, А.Ю. Евстигнеева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 35-47.

125. Черкащенко, Н.А. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии / Н.А. Черкащенко, М.А. Ливзан, Т.С. Кролевец [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – Т. 1, № 30. – С. 11-17.

126. Чиркин, А.А. Молекулярные механизмы повреждения печени /А.А. Чиркин // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 1. – С. 27-34.

127. Чубриева, С. Ю. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы) /

С.Ю. Чубриева, Н. В Глухов, А.М. Зайчик // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – Т. 11, № 1 – С.32-42.

128. Чумакова, Г.А. Патогенетические механизмы лептинорезистентности / Г.А. Чумакова, А.В. Отт, Н.Г. Веселовская [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2015. – Т. 4, № 120. – С. 107-110.

129. Шварц, В.Я. Некоторые аспекты исследования минеральной воды при заболеваниях органов пищеварения / В.Я. Шварц, В.К. Фролков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 1. – С. 20-24.

130. Шинкаренко, А.Л. Грязелечение на Кавказских Минеральных Водах / А.Л. Шинкаренко, А.С. Вишневский // 2-е изд., доп. и изм. Ставрополь. – 1958. – 43 с.

131. Широкова, Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени, гиперлипидемия и сердечно-сосудистые риски / Е.Н. Широкова // Consilium Medicum. –2017. – Т. 19, № 8, 2. – С. 74-76.

132. Шишкова, В.Н. Механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа: роль инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и гипоадепонектинемии. Вопросы коррекции / В.Н. Шишкова // Системные гипертензии. – 2014. – № 2. – С. 48-53.

133. Шульпекова, Ю.О. Препараты на основе расторопши экстракта сухого в лечении болезней печени / Ю.О. Шульпекова // Русский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20, № 34. – С. 1648-1652.

134. Эверт, Л. Оксидантно-антиоксидантный статус у подростков с рецидивирующей головной болью / Л. Эверт, Т. Потупчик, Н. Максимов [и др.] // Врач. – 2018. № 12. – С. 14-17.

135. Яковенко, Э.П. Метаболические заболевания печени: проблемы терапии / Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, Н.А. Агафонова [и др.] // Фарматека. – 2003. – Т. 73, № 10.

136. Яринич, Ю.М. Роль адипоцитокинов у больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением / Ю.М. Яринич // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 339-343.

137. Abd El-Kader, S.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and

management / S.M. Abd El-Kader, E.M. El-Den Ashmawy // World Journal of Hepatology. – 2015. –Vol. 7, № 6. P. 846-858.

138. Allen, A.M. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A.M. Allen, T.M. Therneau, J.J. Larson [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, № 5. – P. 1726-1736.

139. Al-Hamodi, Z. Assosiation of adipokines, leptin/adiponectin ratio and C-reactive protein with obesity and tipe 2 diabetes mellitus / Z. Al-Hamodi, M. Al-Habori, A. Al-Meeri [et al.] // Diabetology & Metabolic Syndrome. – 2014. – Vol. 16, № 6 (1). – P. 99.

140. Angulo, P. Nonalcoholic fatty liver disease /P. Angulo // The New England Journal of Medicine. – 2002. – Vol. 346, № 16. –1221–1231.

141. Angulo, P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesini [et al.] // Hepatology. –2007. – Vol. 45, № 4. – P. 846-854.

142. Anstee, Q.M. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / Q.M. Anstee, G. Targher, C.P. Day // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 2013. - Vol. 10, № 6. - P. 330-344.

143. Arab, J.P. Management of nonalcoholic fatty liver disease: an evidence-based clinical practice review / J.P. Arab, R. Candia, R. Zapata [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 34. – P. 12182-12201.

144. Aye, ILMH. Insulin Increases Adipose Adiponectin in Pregnancy by Inhibiting Ubiquitination and Degradation: Impact of Obesity / ILMH Aye, F.J. Rosario, A. Kramer // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2022. – Vol. 107, № 1. – P. 53-66.

145. Balmer, M.L. Significance of serum adiponectin levels in patients with chronic liver disease / M.L. Balmer, J. Joneli, A. Schoepfer [et al.] // Clinical Science. - 2010. – Vol. 119, № 10. – P. 431-436.

146. Banks, W.A. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. / W.A. Banks // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2012. - Vol. 1264, №.1. – P. 13-19.

147. Banu, N., Biomarker in insulin resistant and its complication / N. Banu, K. Elango, A. Rajendran // Biomedical Research. – 2019. – Vol. 30, № 3. – P. 492-496.

148. Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2006. – № 6. – P. 33.

149. Bedossa, P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations / P. Bedossa // Hepatology International. – 2013. – № 2. – P. 765-770.

150. Bellentani, S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy / S. Bellentani, G. Saccoccio, F. Masutti [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2000. – Vol. 132, № 2. – P. 112-117.

151. Bellentani, S. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach / S. Bellentani, R. Dalle Grave, A. Suppini [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 47, № 2. P. 746-754.

152. Bellentani, S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino [et al.] // Digestive Diseases. – 2010. – Vol. 28, № 1. – P.155-161.

153. Bonder, A. Utilization of FibroScan in clinical practice / A. Bonder, N. Afdhal // Current Gastroenterology Reports. – 2014. – Vol. 16, № 2. – P. 372.

154. Boyko, E.J. Visceral adiposity and risk of type 2 diabetes: a prospective study among Japanese Americans / E.J. Boyko, W.Y. Fujimoto, D.L. Leonetti // Diabetes Care. – 2000. – Vol 23, № 4. - P. 465-471.

155. Bruun, J.M. Higher production of IL-8 in visceral vs. subcutaneous adipose tissue. Implication of nonadipose cells in adipose tissue / J.M. Bruun, A.S. Lihn, A.K. Madan [et al.] // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. - 2004. – Vol. 286, № 1 – P. 8-13.

156. Bugianesi, E. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms / E. Bugianesi, A. Gastaldelli, E. Vanni [et al.] // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48, № 4. – P. 634-642.

157. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E.A. Tsochatzis // Metabolism. – 2016. – Vol. 65, № 8. – P. 1038-1048.

158. Chalasani, N. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American

College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol.55, № 6. – P. 2005-2023.

159. Calzadilla Bertot, L. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / L. Calzadilla Bertot, L.A.Adams // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17. № 5. – P. 774.

160. Cantley, J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis / J. Cantley // Mammalian Genome. – 2014. – Vol. 25, № 9-10. – P. 442-454.

161. Cao Y. Endothelial dysfunction in adiponectin deficiency and its mechanisms involved / Y. Cao, L. Tao, Y. Yuan [et al.] // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. – 2009. – Vol. 46, № 3. – P. 413-419.

162. Chang, Y.Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men / Y. Chang, S. Ryu, E. Sung [et al.] // Gut. – 2009. – Vol. 58, № 10. – P. 1419-1425.

163. Clark, J.M. The prevalense and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States / J.M. Clark // American Journal of Gastroenterology. – 2003. – № 98. P. 955-956.

164. Cnop, M. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex / M. Cnop, P.J. Havel, K.M. Utzschneider [et al.] // Diabetologia. – 2003. – Vol. 46, № 4. – P. 459-469.

165. Considine, R.V. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans / R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman [et al.] // The New England Journal of Medicine. –1996. – Vol. 334, № 5. – P. 292-295.

166. Day, C.P. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? /C.P. Day, O.F. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, № 4. – P. 842–845.

167. Estes, C. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. / C. Estes, H. Razavi, R. Loomba [et al.] // Hepatology. – 2018. – Vol. 67, №1. – P. 123-133.

168. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) Clinical Practice Guidelines for the management of non- alcoholic fatty liver disease // Obesity Facts. – 2016. – Vol. 9, № 2. – P. 65-90.

169. Forman, H.J. Reactive oxygen species and alpha, beta-unsaturated aldehydes as second messengers in signal transduction / H.J. Forman // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2010. – № 1203. – P. 35-44.

170. Friedman, S.L. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S.L. Friedman, B.A. Neuschwander-Tetri, M. Rinella [et al.] // Nature Medicine. –2018. – Vol. 24, № 7. P. 908-922.

171. Fierbinteanu-Braticevici, C. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis / C. Fierbinteanu-Braticevici, I. Dina, A. Petrisor [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – Vol. 16, № 38. – P. 4784-4791.

172. Frühbeck, G. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation / G. Frühbeck, J. Gómez-Ambrosi, F.J. Muruzábal [et al.] // American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 280, № 6. P – 827-847.

173. Glass, L.M. Total body weight loss of 10% is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / L.M. Glass, R.C. Dickson, J.C. Anderson // Digestive Diseases and Sciences. – 2015. – Vol.60, № 4. – P. 1024-1030.

174. Goldenberg, D. Nuevas proyecciones fisiológicas, patológicas y terapéuticas de la leptina / D. Goldenberg, J.L. Santos, M.I. Hodgson [et al.] // Revista Médica de Chile. – 2014. – Vol. 142, № 6. – P. 738-747.

175. Hamaguchi, M. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 2005. –Vol. 143, № 10. – P. 722-728.

176. Havel, P.J. Update on adipocyte hormones: regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism / P.J. Havel // Diabetes. – 2004. – Vol. 52, № 1. – P. 143-151.

177. Harrison, S.A. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S.A. Harrison, S. Torgerson, P. Hayashi [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 98, № 11. – P. 2485-2490.

178. Hosker, J.P. Continuous infusion of glucose with model assessment: measurement of insulin resistance and beta-cell function in man / J.P. Hosker, D.R. Matthews, A.S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, №7. – P. 401-411.

179. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259, № 5091. P – 87-91.

180. Kanwar, P. The metabolic syndrome and its influence on nonalcoholic steatohepatitis / P. Kanwar, K.V. Kowdley // Clinics in Liver Disease. - 2015. Vol. - 20, № 2. - P. 225-243.

181. Kahl, S. Comparison of Liver Fat Indices for the Diagnosis of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance / S. Kahl, K. Straßburger, B. Nowotny [et al.] // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9, № 4.

182. Kravchun, P. The role of adipokines in formation of lipid and carbohydrate metabolic disorders in patients with cardiovascular disease. / P. Kravchun, O. Kadykova, T. Gabisoniia // Georgian Medical News. – 2012. – № 213. – P. 26-31.

183. Krenning, G. Pleriotropism of adiponectin: inflammation, neovascularization, and fibrosis / G. Krenning, J.R. Moonen, M.C. Harmsen // Circulation Research. – 2009. – Vol. 104, № 9. - P.1029-1031.

184. Kleiner, D.E. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 6. – P. 1313-1321.

185. Koslin, D.B. Duplex Doppler examination of the liver and portal venous system / D.B. Koslin, L.L. Berland // Journal of Clinical Ultrasound. –1987. – Vol. 15, № 9. – P. 675-686.

186. Kotronen, A. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen, M. Peltonen, A. Hakkarainen [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 3. – P. 865-872.

187. Kovacova, Z. The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcuta- neous adipose tissuenternational / Z. Kovacova, M. Tencerova, B. Roussel [et al.] // Journal of Obesity. – 2012. – Vol. 36, № 10. – P. 1360-1365.

188. Lebovitz, H.E. Point: visceral adiposity is causally related to insulin resistance / H.E. Lebovitz, M.A. Banerji // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28, № 9. – P. 2322-2325.

189. Lee, J.H. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J.H. Lee, D. Kim, H.J. Kim [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42, № 7. – P. 503-508.

190. Lefkowitch, J.H. Hepatobiliary pathology. / J.H. Lefkowitch // Current Opinion in Gastroenterology. – 2006. – Vol 22, № 3. – P. 198-208.

191. Lonardo, A. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? / A. Lonardo, F. Nascimbeni, A. Mantovani [et al.] // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 68, № 2. – P. 335-352.

192. Loria, P. 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, № 4. – P. 272-282.

193. Machado, M. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. / M. Machado, P. Marques-Vidal, H. Cortez-Pinto // Journal of Hepatology. – 2006. – Vol. 45, № 4. – P. 600-606.

194. Mamaghani, F. Variation of Adiponectin Levels in Normal and Obese subjects: Possible Correlation with Lipid Profiles. / F. Mamaghani, N. Zarghami, M.J. Maleki [et al.] // International Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2009. Vol. – 7, № 3. – P. 170-178.

195. Marchesini, G. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance / Marchesini G., Brizi M., Morselli-Labate A.M. [et al.] // The American Journal of Medicine. – 1999. – Vol. 107, № 5. – P. 450-455.

196. Marchesini, G. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome / G. Marchesini, E. Bugianesi, G. Forlani [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 917-923.

197. Martínez, S.M. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S.M. Martínez, G. Crespo, M. Navasa [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 1. – P. 325-335.

198. Masaki, T.Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice / T. Masaki, S. Chiba, H. Tatsukawa // Hepatology. – 2004. – Vol. 40, № 1. – P. 177-184.

199. Masuoka, H. Who should be screened for NASH? / H. Masuoka, N. Chalasani // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2013. – Vol. 1281, № 1. – P, 106-122.

200. Matthews, D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28, № 7. – P. 412-419.

201. Mikolašević, I. Fecal microbiota transplantation - where are we? / I. Mikolašević, G. Hauser, M. Abram // Creatian Medical Journal. – 2021. – Vol. 62, №1. – P. 52-58.

202. Mitra, S. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases / S. Mitra, A. De, A. Chowdhury // Hepatology. – 2020. – Vol. 5, № 5. – P. S16.

203. Mondal, A.K. Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes / A.K. Mondal, S.K. Das, V. Varma [et al.] // Metabolic Syndrome and Related Disorders. – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 297-306.

204. Morioka, T. Ectopic fat accumulation and glucose homeostasis: role of leptin in glucose and lipid metabolism and mass maintenance in skeletal muscle / T. Morioka, K. Mori, K. Motoyama [et al.] // Musculoskeletal Disease Associated with Diabetes Mellitus. Springer, Tokyo. - 2016. - P. 201-213.

205. Mraz, M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation / M. Mraz, M. Haluzik // Endocrinology. – 2014. – Vol. 222, № 3. – P. 113-127.

206. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. 2021.

207. Ouchi, N. Novel role for adiponectin in the regulation of inflammation / N. Ouchi, K.A. Walsh // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. – 2008. – Vol. 28, № 7. – P. 1219-1221.

208. Ozturk, Z.A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseas / Z.A. Ozturk, A. Kadayifci // World Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 6, № 4. – P.199-206.

209. Pacana, T. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease: a critical analysis / T. Pacana, M. Fuchs // Clinics in Liver Disease. – 2012. Vol. 16, № 3. – P. 599-613.

210. Palmentieri, B. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis / B. Palmentieri, I. de Sio, V. La Mura // Digestive and Liver Disease. – 2006. – № 38. – P. 485-489.

211. Paredes, A.H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / A.H. Paredes, D.M. Torres, S.A. Harrison // Clinics in Liver Disease. – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. 397-419.

212. Park, S.H. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017 / S.H. Park, L.D. Plank, K.T. Suk [et al.] // Clinical and Molecular Hepatology. – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 209-215.

213. Pavlov, C.S. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease / C.S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. – Vol. 1, № 1.

214. Petersen, M.R. Insulin Resistance / M.R. Petersen, A.M. Freeman, M. Madrid, M. Aggarwal // American Journal of Lifestyle Medicine. – 2021. – 15, № 5. – P. 531-537.

215. Rabin, K.R. Adiponectin: linking the metabolic syndrome to its cardiovascular consequences / K.R. Rabin, Y. Kamari, I. Avni [et al.] // Expert Review of Cardiovascular Therapy. - 2005. – Vol. 3, № 3. – P. 465-471.

216. Rajala, M.W. Minireview: The adipocyte - at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis / M.W. Rajala, P.E. Scherer // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, № 9. – 3765-3773.

217. Ratziu, V. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. / V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto [et al.] // Hepatology. - 2010. – Vol. 53, № 2. – P. 372-384.

218. Ratziu, V. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosi-glitazone Therapy

(FLIRT) Trial / V. Ratziu, P. Giral, S. Jacqueminet [et al.] // Gastroenterology. – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 100-110.

219. R Core Team (2017). R: A Tanguage andenviroment for Statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. «Statistica» 10 versions.

220. Rendell, M. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women / M. Rendell, U.L. Hulthén, C. Törnquist [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 744-749.

221. Romero-Gómez, M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise / M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, M. Trenell // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 67, № 4. – P. 829-46.

222. Ross, R. Abdominal obesity, muscle composition, and insulin resistance in premenopausal women / R. Ross, J. Freeman, R. Hudson [et al.] // Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 2002. – Vol. 87, № 11. – P. 5044-5051.

223. Sandrin, L. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph [et al.] // Ultrasound in Medicine and Biology. – 2003. – Vol. 29, № 12. – P. 1705-1713.

224. Santini, F. Serum concentrations of adiponectin and leptin in patients with thyroid dysfunctions / F. Santini, A. Marsili, C. Mammoli [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2004. – Vol. 27, № 2. – P.5-7.

225. Sayiner, M. 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 [et al.] // Clinics in Liver Disease. – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 205-214.

226. Targher, G. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease / G. Targher, C.P. Day, E. Bonora // New England Journal of Medicine (NEJM). – 2010. – Vol. 363, № 14. – P. 1341-1350.

227. Than, N.N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease / N.N. Than, P.N. Newsome // Atherosclerosis. 2015. Vol. 239, № 1. – P. 192-202.

228. Tolman, K.Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / K. Tolman, A. Dalpiaz // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2008. – Vol. 3, № 6. – P. 1153-1163.

229. Utzschneider, K.M. The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / K.M. Utzschneider, S.E. Kahn // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. – Vol. 91, № 12. – P. 4753-4761.

230. Vega, G.L. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adeponectin/leptin ratio / G.L. Vega, S.M. Grundy // Journal of Obesity. – 2013. 409679.

231. Wang, K. Artificial light-harvesting systems based on macrocycle-assisted supramolecular assembly in aqueous media / K. Wang, K. Velmurugan, B. Li, X.Y. Hu // Chemical communications. - 2021. – Vol. 57, № 100. – P. 13641-13654.

232. Wong, V.W. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V.W. Wong, W.C. Chu, G.L. Wong // National Library of Medicine. – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 409-415.

233. Younossi, Z.M. Burden of Illness and Economic Model for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States / Z.M. Younossi, R. Tampi, M. Priyadarshini [et al.] // Hepatology. – 2019. – Vol. 69, № 2. – P. 564-572.

234. Younossi, Z. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / Z. Younossi, F. Tacke, M. Arrese [et al.] // J. Hepatology. – 2019. – Vol. 69, № 6. – P. 2672-2682.

235. Younossi, Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective / Z.M. Younossi // Hepatology. – 2019. – Vol. 70, № 3. – P. 531-544.

236. Zhang, Y. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue / Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei [et al.] // Nature. – 1994. – № 372. – P. 425-432.

237. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // Acta Psychiatrica Scandinavica. –1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.