

PROSPECTS FOR THE USE OF MINERAL WATERS OF DIFFERENT COMPOSITION AND MINERALIZATION IN THE REHABILITATIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Zabolotnaya I. B., Dragomireckaya N. V., *Mihaylenko V. L.

**SI "Ukrainian Scientific-Research Institute of Medical Rehabilitation and
Balneology of the Ministry of Health of Ukraine"**

*** Odessa National Medical University**

Summary

The paper analyzes contemporary views on etiology, epidemiology, pathogenesis, drug and non-medicated treatment of non-alcoholic fatty liver disease, predicted growth of morbidity, and the possibility of using mineral water in this category of patients. The research was carried out with the aim of studying the effect of various mineral water composition and mineralization on the course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and associated metabolic disorders to prevent the progression of the underlying disease and to reduce cardiometabolic risk. On the basis of the obtained results, the views on the specificity of the action of mineral waters of various balneological types and mineralization on the clinical course of the non-alcoholic fatty liver disease at different stages of the disease, the influence on its functional state, the dynamics of lipid metabolism, changes in disturbed carbohydrate tolerance and insulin resistance, and the nature of the effect on The profile of the cytokines is adiponectin and leptin. The conclusion is made that mineral water can be successfully used in the complex treatment of patients with NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, insulin resistance, dyslipidemia, mineral water

**ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД
РАЗНОГО СОСТАВА И МИНЕРАЛИЗАЦИИ В
ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

Заболотная И.Б., Драгомирецкая Н. В., *Михайленко В. Л.

**ГУ «Украинский научно-исследовательский институт медицинской
реабилитации и курортологии МЗ Украины»**

***Одесский Национальный Медицинский Университет**

В работе проанализированы современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, патогенез, медикаментозное и немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени, прогнозируемый рост заболеваемости, освещены возможности использования минеральных вод у данной категории больных. Проведенные собственные исследования, целью которых было изучение действия различных по составу и минерализации минеральных вод на течение неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сопутствующие метаболические расстройства для предупреждения прогрессирования основного заболевания и снижения кардиометаболического риска. На основании полученных результатов детализированы представления о специфичности действия минеральных вод различных бальнеологических типов и минерализации на клиническое течение неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания, влиянии на ее функциональное состояние, динамику липидного обмена, изменения нарушенной толерантности к углеводам и инсулинорезистентности, определен характер воздействия на профиль

цитокинов — адипонектина и лептина. Сделан вывод о том, что минеральные воды могут быть с успехом использованы в комплексном лечении больных НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, дислипидемия, минеральные воды

ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МІНЕРАЛЬНИХ ВОД РІЗНОГО СКЛАДУ ТА МІНЕРАЛІЗАЦІЇ У ВІДНОВЛЮВАЛЬНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНУ ЖИРОВУ ХВОРОБУ ПЕЧІНКИ

(Огляд літератури та власні дослідження)

Заболотна І.Б., Драгомирецька Н.В., *Михайленко В.Л.

**ДУ «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації
та курортології МОЗ України»**

***Одеський Національний Медичний Університет**

У роботі проаналізовано сучасні погляди на етіологію, епідеміологію, патогенез, медикаментозне та немедикаментозне лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, прогнозоване зростання захворюваності, висвітлені можливості використання мінеральних вод у даній категорії хворих. Проведені власні дослідження, на меті яких було вивчення дії різних за складом та мінералізацією мінеральних вод на перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та супутні метаболічні розлади для попередження прогресування основного захворювання та зниження кардіометаболічного ризику. На підставі отриманих результатів деталізовані уявлення про специфічність дії мінеральних вод різних бальнеологічних типів та мінералізації на клінічний перебіг неалкогольної жирової хвороби печінки на різних стадіях захворювання, вплив на її функціональний стан,

динаміку ліпідного обміну, зміни порушеної толерантності до вуглеводів та інсулінорезистентності, визначено характер впливу на профіль цитокінів — адипонектину та лептину. Зроблено висновок про те, що мінеральні води можуть бути з успіхом використані в комплексному лікуванні хворих на НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, інсулінорезистентність, дисліпідемія, мінеральні води

Актуальність

Останнім часом проблема неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) привертає увагу багатьох вчених та клініцистів, що обумовлено ростом розповсюдженості та вдосконаленням діагностики даної патології у популяції [1, 6, 15, 21].

Згідно результатам останнього метааналізу 86 клінічних досліджень у 22 країнах світу, частота НАЖХП у загальній популяції складає 25,24 %, сягаючи максимальних значень серед населення ближнього сходу та південної Америки. При цьому припускається, що до 2030 р. НАЖХП стане основною причиною трансплантацій печінки у розвинених країнах [28].

В Росії, згідно першому популяційному дослідженню DIREG 1, проведеному у 2007 році, розповсюдженість НАЖХП становила 27 %, а згідно дослідженню DIREG 2 (2014 р.) — вже 37,1 %, отже приріст за 7 років склав 10 % [6].

Дослідження, проведені в Азіатсько-Тихоокеанському регіоні свідчать про зростаючу поширеність європейського характеру харчування, популяризація фаст-фуду, зменшення в раціоні рослинної їжі, збільшення вживання м'ясних продуктів і жирів в 7 разів, що, на думку авторів, обумовлює збільшення поширеності НАЖХП. При цьому наголошується, що все частіше дана патологія виступає в якості причини летальності [9].

В рамках дослідження, проведеного американськими вченими [23, 27] була розроблена модель оцінки прогресування НАЖХП, коли прогнозовані

зміни в показниках розвитку цирозу печінки, пов'язаного з НАЖХП, прогресуючих захворювань печінки і пов'язана з ними смертність були оцінені до 2030 року.

Згідно результатам аналізу, очікується, що поширеність випадків НАЖХП зросте на 21 % з 83,1 млн (30 % серед людей старше 15 років і 25,8 % серед усіх вікових груп) в 2015 році до 100,9 млн (33,5 і 28,4 % відповідно) в 2030-му. У той же час кількість випадків НАСГ збільшиться на 63 % — з 16,5 до 27 млн людей. Число пацієнтів з прогресуючим захворюванням печінки зросте на 160 %, приблизно з 3,3 млн до 7,9 млн до 2030 року. Захворюваність декомпенсованим цирозом печінки збільшиться на 168 %, в той час як частота ГЦК — на 137 %.

Відзначається, що зростання показників смертності від захворювань печінки складе 178 % до 2030 року.

Автори дійшли висновку, що для зменшення тягаря хвороби необхідні стратегії уповільнення зростання випадків захворювань, а також поліпшення терапевтичних можливостей, адже при збереженні високих показників поширеності ожиріння і діабету II типу у дорослих людей, а також з урахуванням старіння населення, захворюваність і смертність від НАЖХП в США буде збільшуватися.

Загалом, на початку XXI ст. концентрація факторів «неправильного способу життя», що сприяють розвитку НАЖХП у населення міст: переїдання і незбалансований раціон, недостатня фізична активність, хронічний стрес і артеріальна гіпертонія, екологічні забруднення, лікарська токсичність — виявилася надзвичайно високою. Це сталося на тлі одночасної активної перебудови традиційних харчових технологій — процесу, який прискорився на початку XXI ст. і привів до того, що в стандартному раціоні міського населення індустріальних країн різко скоротився зміст продуктів, що містять рослинну клітковину, незамінні поліненасичені жири і антиоксиданти та популяризувався стиль харчування за принципом фаст-фуду. Дійсно, для країн, економіка котрих лише розвивається загальним є: 1)

низький рівень доходів населення; 2) недавно почався процес активної урбанізації та необхідність для ще недавно сільського населення протягом життя 1-2 поколінь адаптуватися до високої нервозності життя в мегаполісі; 3) урбаністичний літогенний і атерогенний раціон харчування і 4) високий рівень токсичного забруднення навколишнього середовища і продуктів харчування. Все це, поряд з високою стеатогенністю сучасного міського раціону харчування (характерно для США, наприклад) призводять до стрімкого розвитку стеатозу печінки та його подальших стадій [23, 24].

Подальше зростання НАЖХП та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) виявляється у всіх расових та етнічних групах країн світу, наслідком чого є збільшення печінкової та серцево-судинної захворюваності та смертності. Так, аналіз смертності хворих на НАЖХП визначив три основні причини: серцево-судинні події (13 — 38 %), злякисні новоутворення (6 — 28 %) та патологія печінки (2,8 — 19,0 %) [1, 23, 24].

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

З'являється все більше доказів того, що НАЖБП — мультисистемні захворювання, що підвищує ризик розвитку не тільки цукрового діабету 2 типу та серцево-судинної патології, а й остеопорозу, гіпогонадізму, гіпотиреозу, синдрому полікістозних яєчників, патології нирок тощо [21, 23].

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

Органи травлення мають безпосереднє відношення до перебігу НАЖХП та стають органами-мішенями. Так, НАЖХП почасто асоційована з патологією біліарного тракту, виразковою хворобою, панкреатитом, гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, синдромом подразненого кишечника [9].

Лікування НАЖХП повинно бути комплексним та тривалим, хоча стандартизованих підходів до терапії НАЖХП не існує. Ґрунтуючись на патогенезі захворювання загальною метою лікування НАЖХП повинно бути зниження печінкової захворюваності та модифікація факторів кардіометаболічного ризику.

Насамперед, терапевтична тактика, передбачає модифікацію способу життя та медикаментозний вплив. Модифікація способу життя спрямована на корекцію маси тіла з використанням гіпокалорійної дієти та адекватного фізичного навантаження [21].

Успіхи медикаментозної терапії пов'язують з призначенням інсулінсінеттайзерів та статинів, урсодезоксіхолової кислоти (УДХК), есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), препаратів, що володіють антиоксидантною дією (вітамін Е) тощо [1, 15, 21, 23].

Між тим, медикаментозна терапія укладає в собі визначні ризики: розвиток серйозних побічних реакцій при тривалому застосуванні [21], алергічні прояви, поліпрагмазія, а де які з них (прикладом вітамін Е) спроможні підвищувати летальності від усіх причин, зокрема, від геморагічного інсульту та раку передміхурової залози [25]. Крім того, результати терапії не завжди задовольняють своєю ефективністю. Все це знижує комплаєнтність та прихильність до лікування.

Підсумовуючи наведений матеріал можна зробити висновок, що, не дивлячись на наявний прогрес в лікуванні хворих на НАЖХП, до наступного часу залишається багато відкритих питань. Це стимулює пошук нових немедикаментозних технологій лікування НАЖХП, спрямованих на розробку диференційованих методів відновлювального лікування хворих даної нозологічної форми із використанням природних та преформованих фізичних чинників, адже нині не існує єдиного концептуального підходу до подібного лікування хворих на НАЖХП.

Роботами останніх років доведена принципова можливість питних мінеральних вод (МВ) впливати на перебіг метаболічних процесів при

порушеннях ліпідного та вуглеводного обміну у хворих різних нозологічних груп, у тому числі в осіб з метаболічним синдромом, часто асоційованим з НАЖХП [7, 10, 13, 14].

Лікувальні мінеральні води — це не тільки складні багатокомпонентні аніоно-катионні розчини, це активовані води з новими додатковими властивостями після випробування різних фізичних впливів: танення льоду, землетрусу, впливу магнітного поля землі, проходження крізь гірські породи з кавітаційним впливом при зменшенні ступеня тиску і стиснення в природних умовах. Все це підсилює біоелектричний вплив підземних мінеральних вод, визначає їх вплив на організм [7]. Той найважливіший факт, що МВ України мають різноманітний склад та різну мінералізацією, створює рідкісну можливість варіювання питного лікування в залежності від фази захворювання, вираженості патологічного процесу і супутньої патології.

У бальнеології вивчення гормономодулюючої дії мінеральних вод при пероральному прийомі на гастроентеропанкреатичну нейроендокринну систему розпочато в П'ятигорском НДІ курортології з 1976 р [7]. В експерименті та клініці була доведена здатність мінеральних вод різного складу і мінералізації стимулювати вироблення інтестинальних і панкреатичних гормонів. Причому ці дослідження дозволяють розцінювати роль гастрину як водія ритму, що запускає всі послідовні регуляторні процеси шлунково-кишкового тракту, а глюкагону, як гормону, що підсилює рівень метаболічних процесів. Крім того, разом з іншими гормонами вони виконують адаптаційні функції.

Одноразовий прийом мінеральної води викликає цілий каскад гормональних реакцій, обумовлених певною послідовністю і взаємозв'язком. Початком багатоланцюгової реакції є ентероінсулярної вісь: ентеральні сигнали до острівцевих клітин випереджають сигнали з внутрішнього середовища організму [5, 8, 10].

Мінеральні води діють на органи травлення і організм безпосередньо (контактно, прямо, швидко), мобілізуючі гомеостатичні системи від

молекулярного до більш високого рівня біологічної інтеграції, впливаючи на патологічний процес. МВ діють і «опосередковано» через гастроентеропанкреатичну ендокринну систему, впливаючи через всі хімічні зв'язки (ендокринний, паракринний і нейроендокринний канали).

Отже, механізм дії питних мінеральних вод пов'язаний не тільки з накопиченням іонів, а з їх впливом на ендокриноцити кишкової гормональної системи, в якій формуються термінові та довготривалі адаптаційні реакції, що опосередковують резерви функціонування як самих регуляторних блоків, так і різних органів і всього організму в цілому [14].

Курсовий прийом МВ за рахунок загального тренувального впливу викликає тривалу перебудову гіпофізарно-надниркової та інших систем, а також мінерального обміну, що призводить до підвищення та удосконалення регуляторних здібностей організму [17].

Таким чином, механізм дії мінеральних вод та шляхи реалізації біологічного і терапевтичного ефектів складні і різноманітні. Вони обумовлені як фізико-хімічними властивостями води, так і різнобічністю, ієрархічністю відповідних реакцій організму. Початком можна визнати багатоконпонентність її сольового розчину, який моделює інформаційні сигнали нутрієнтів, а також викликає універсальні відповідні реакції, що пред'являються до діяльності травних органів.

Курортологами П'ятигорського НДІ курортології були встановлені кілька важливих феноменів: перший — збільшення чутливості бета-клітин підшлункової залози до стимулюючих впливів МВ. Другий — полягає в максимальному підйомі інсуліну після курсу прийому МВ не так на 15 — ю хвилину, як у вихідному стані, а вже на 5-ю. Біологічна значимість цього феномена можна образно порівняти з "приладом раннього сповіщення", оскільки саме повноцінність ранньої фази секреції інсуліну створює умови для оптимального перебігу постпрандіальних метаболічних реакцій.

Третій феномен має пряме відношення до збільшення тривалості та якості життя людини. З усіх гормонів в цьому відношенні більшість

дослідників відзначають особливу роль серотоніну. Аналіз отриманих експериментальних даних показав, що після курсу прийому МВ поряд з іншими гормонами базальний рівень серотоніну підвищується майже на 75 %. При цьому, аналогічно інсуліну відбувається стимуляція ранньої фази секреції серотоніну. В цілому, підвищення загальної неспецифічної резистентності організму в результаті курсу впливу мінеральною водою, досягається активацією не тільки гормонів кишкової гормональної системи, а й адаптаційної перебудовою активності гормональних систем більш високих рівнів біологічної інтеграції, де визначальним є активація ранньої фази секреції інсуліну і серотоніну [14, 20].

Так в експериментальних дослідженнях Репс В.Ф. [16], присвячених обґрунтуванню лікувально-профілактичного застосування питних мінеральних вод при порушеннях функцій печінки переконливо доведено, що патогенний вплив агресивних і токсичних чинників надає потужний вплив на енергетичний обмін в печінці з подальшими системними порушеннями метаболізму, які полягають в дезінтеграції інсулінового механізму регуляції вуглеводного обміну за рахунок зміни активності транспортних мембранних ферментів в гепатоцитах, посилення ПОЛ і подальшого розвитку дисліпідемії.

При експериментально модельованих патологічних станах курсовий прийом питних мінеральних вод має стимулюючий вплив на секрецію інсуліну, гальмує процеси пероксидації ліпідів, збільшуючи потужність АОС, нормалізує активність транспортних АТФаз у клітинах печінки. Причому, було продемонстровано залежність впливу мінеральних вод різної мінералізації на перебіг патологічного процесу залежно від його вираженості [11,14].

Було зроблено фундаментальні висновки щодо механізму оптимізуючого впливу мінеральних вод на гормонально-ферментативну регуляцію метаболізму, який полягає в активації певної послідовності реакцій: у перші хвилини посилюється перекисне окислення ліпідів в

мембранах гепатоцитів при одночасній мобілізації глюкози, потім (до 30-ї хвилини) на тлі збільшення піку ранньої фази інкреції інсуліну посилюються процеси активного транспорту глюкози через клітинну мембрану і її утилізація в клітці за пентозофосфатним шляхом. Завершується цикл цих реакцій збільшенням рівня вільних жирних кислот, що свідчить про посилення використання ліпідів як енергосубстратів [7].

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

У механізмах лікувально-профілактичної дії мінеральних вод одне з центральних місць належить збільшенню потужності антиоксидантного захисту за рахунок оптимізації метаболічних реакцій. Встановлено, що інсулін стимулююча дія мінеральних вод прямо пов'язана з їх здатністю гальмувати процеси перекисного окислення ліпідів [10, 13].

У дослідженнях, проведених Н. Д. Полушиною та Топурією Д.І. [17], встановлено, що у експериментальних тварин, які отримували курс мінеральних вод курорту Єсентуки, помітно (в 2-3 рази) послаблюється вплив на печінку різних отрут. Ці первинно-профілактичні ефекти відбуваються на тлі оптимізації інсулінової регуляції метаболічних реакцій і прямо обумовлені ними. Здатність мінеральних вод курорту Єсентуки оптимізувати метаболічні реакції за рахунок активації ранньої фази секреції інсуліну під час ранньої фази травного циклу може і повинно широко застосовуватися для профілактики метаболічного синдрому, в патогенезі якого центральне місце належить порушенню взаємодії інсуліну з рецепторами на клітинній мембрані, що провокує поступовий розвиток дисліпідемії і пов'язаних з нею захворювань серцево-судинної системи.

Згідно даним [3] застосування хлоридно-гідрокарбонатної натрієвої маломінералізованої мінеральної води з різним вмістом гумінових кислот протягом 21 дня у тварин з експериментальним гепатитом супроводжувався

достовірним поліпшенням антитоксичної функції печінки, підвищенням основного обміну, зниженням запальних змін, нормалізацією активності печінкових ферментів, підвищенням білоксинтезуючої функції, що відбувалося паралельно позитивній динаміці з боку морфологічних змін органу.

Численними експериментальними і клінічними дослідженнями вчених Українського НДІ медичної реабілітації та курортології продемонстрована багатогранність лікувальної дії МВ [10, 13]. МВ здатні впливати на регуляцію роботи центральних структур мозку, тканинне дихання, стимулювати роботу ентероінсулярної осі і виділення гастроінтестинальних гормонів, посилювати функцію шлункових залоз, процеси регенерації слизової оболонки шлунка, нормалізувати його моторну та евакуаторну функції, відновлювати метаболізм гепатоцитів, надавати імунорегулюючу дію, стимулювати процеси жовчоутворення, жовчовиділення і панкреатичної секреції, гармонізувати відношення у системі перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи. Ці загальні механізми лежать в основі терапевтичної дії питного лікування.

Останніми роками з'явилася невелика кількість робіт, що доводять ефективність курсового питного прийому МВ в хворих на НАЖХП та супутні захворювання та стани. При цьому різні за складом мінеральні води (мінеральні води єсентукського типу, моршинського типу, з підвищеним вмістом органічних речовин — типу «Нафтуса») надають односпрямованого, аналогічного ефекту різного ступеня виразу. Так, відмічено стабілізацію вуглеводного обміну через нормалізацію фізіологічного профілю секреції інсуліну, зниження інсулінорезистентності, зменшення дисліпідемії, значне поліпшення основних функцій печінки та її гемодинаміки [2, 3, 5, 8, 11].

Дослідження, проведені Герасименко Ю.А. та співав. [4] підтверджують позитивний вплив різних МВ на метаболічні процеси у хворих на ЦД 2 типу. Так, слабкомінералізована МВ з підвищеним вмістом органічних речовин «Тиман» (тип МВ Нафтуса), маломінералізована сульфатно-кальцієво-

магнієва МВ «Звенігородська» та середньомінералізована сульфатно-гідрокарбонатно-магнієва МВ «Донат Mg» надавали односпрямованого впливу щодо зниження рівня глікемії, причому чим вище була глікемія, тим вираженіший вплив проявляли МВ, ліквідації глюкозурії та ацетонурії. Аналогічною була тенденція щодо показників ліпідного обміну, коли спостерігалось вірогідне зниження рівня загального холестерина та тригліцеридів. Проте, щодо показників ліпідного обміну, більш вираженим терапевтичним ефектом володіла МВ «Тиман», а більш виражене зниження маси тіла відбувалося при курсовому вживанні МВ «Звенігородська».

Дослідження ефективності середньомінералізованої сульфатної магнієво-натрієвої МВ курорту Моршин (джерело № 6) у хворих на ЦД 2 типу на тлі прийому метформіну та дієтичного супроводження, свідчать про зниження глікемії у 1,4 рази (у контролі — у 1,2 рази), вірогідного зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (через 3 міс. зниження у контролі — не вірогідне), зниження інсулінорезистентності ($p < 0,05$). Вищевказані зміни супроводжувалися нормалізацією рівня АЛАТ та АСАТ ($p < 0,05$), чого не відбувалося у групі порівняння [11].

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

Застосування маломінералізованої гідрокарбонатної кальцієво-натрієвої МВ «Заповідне джерело» у комплексі із фізичними навантаженнями

протягом 21-24 днів в осіб з метаболічним синдромом призвело до суттєвого, на 42 %, зниження інсулінорезистентності згідно індекса НОМА, поряд із вірогідним зменшенням концентрації тригліцеридів та коефіцієнта атерогенності ($p < 0,05$) [20].

Вивчення впливу маломінералізованої сульфатно-гідрокарбонатної магнієво-кальцієвої МВ «Нарзан» у комплексі лікування хворих на ІХС [12] довело виразний ефект щодо зменшення дисліпідемії, зокрема зменшення концентрації загального холестерину, ЛПНЩ та коефіцієнта атерогенності ($p < 0,05$).

Переконливо продемонструвала ефекти внутрішнього курсового застосування мінеральних вод ессентуцького типу при лікуванні НАЖХП, в тому числі, при супутньому ЦД 2 типу [8]. Встановлено поліпшення функціонального стану печінки, показників печінкової гемодинаміки, нормалізацію ліпідного спектру крові, перекисного гомеостазу, зниження маси тіла. Доведено нормалізацію секреції адипонектину, лептину та зниження інсулінорезистентності під впливом даних мінеральних вод [18]. При цьому МВ Єсентуки № 4 (середньомінералізована вуглекисла гідрокарбонатно-хлоридна натрієва МВ) надавала більш виражену інсулінотропну дію, а Єсентуки Нова (маломінералізована вуглекисла гідрокарбонатно-сульфатно-хлоридна натрієво-кальцієва) сприяла більшій втраті маси тіла ($3,5 \pm 0,4$ кг при прийомі Єсентуки Нова проти $2,3 \pm 0,4$ кг при прийомі Єсентуки № 4).

Отже, можна стверджувати, що мінеральні води у комплексному лікуванні НАЖХП спроможні надавати суттєвих метаболічних ефектів щодо обміну ліпідів та вуглеводів, відновлення функціонального стану печінки. Між тим, наведені дослідження розрізнені, не формують загального уявлення про диференційоване призначення мінеральних вод залежно від стадії основного захворювання, метаболічних розладів, супутніх захворювань органів травлення. Існуючі дані також не відповідають на питання щодо

специфічності впливу різних за складом та мінералізацією мінеральних вод на перебіг НАЖХП та супутньої патології органів травлення.

Все вищевикладене слугувало приводом для вивчення дії різних за складом та мінералізацією мінеральних вод на перебіг НАЖХП та супутні метаболічні розлади для попередження прогресування основного захворювання та зниження кардіометаболічного ризику.

Нами було вивчено вплив внутрішнього курсового прийому МВ різних бальнеологічних типів та мінералізації у 150 хворих на НАЖХП з метою оцінки їх ефективності.

Вік хворих коливався від 48 до 64 років і в середньому становив ($54,22 \pm 2,36$) року, 48 чоловіків і 102 жінки. Неалкогольний стеатоз печінки діагностовано у 101 пацієнтів, стеатогепатит мінімальної ступеня активності — у 49 хворих. На початку дослідження методом рандомізації нами було сформовано 5 груп хворих. Хворі I групи (30 осіб, контрольна група) отримували стандартну комплекс лікування (дієтотерапія і режим дозованих фізичних навантажень). Хворі II групи (30 осіб) додатково отримували внутрішній курсової прийом маломінералізованої борної вуглекислої гідрокарбонатно-натрієвої МВ «Лужанська», Закарпаття. III група пацієнтів додатково до стандартного комплексу отримувала середньомінералізовану МВ аналогічного іонного складу «Поляна Квасова», Закарпаття. IV група (30 хворих) отримувала маломінералізовану сульфатну МВ Нинівського родовища (Моршинкурорт). V групу становили пацієнти, які отримували середньомінералізовану сульфатну МВ (Моршинкурорт).

Мінеральні води призначалися традиційно — виходячи з кислотоутворюючої функції шлунка, по 150 — 200 мл на прийом (1 % від маси тіла), 3 рази на день протягом 21-24 днів.

Застосування різних за складом мінеральних вод дозволило вивчити дію кожного з факторів і диференціювати показання до їх застосування в залежності від перебігу захворювання та його стадії, метаболічних порушень.

Застосування мінеральних вод з переважанням сульфат-іона (II та III групи) характеризувалося суттєвою позитивною динамікою клінічного перебігу НАЖХП ($p < 0,001$), а біохімічне дослідження продемонструвало виражений позитивний ефект щодо показників пігментного обміну ($p < 0,001$), холестазу ($p < 0,05$), зменшення гіпертрансфераземії у хворих зі стеатогепатитом ($p < 0,05$). Паралельно спостерігалось істотне зниження концентрації загального холестерину ($p < 0,01$), тригліцеридів ($p < 0,05$), β -ліпопротеїдів ($p < 0,01$), ЛПНЩ ($p < 0,05$), а також тенденція до підвищення ЛПВЩ ($p > 0,05$) на тлі підвищення рівня адипонектину ($p < 0,05$).

Отримані результати щодо змін ліпідного спектра крові можна зіставити з ефектом від застосування статинів [22], а перевагою мінеральних вод є короткий термін досягнення подібного ефекту (21-24 дня), що варто оцінити позитивно.

Вплив на стан вуглеводного обміну даного типу МВ складався з достовірного зменшення ознак інсулінорезистентності ($p < 0,05$) та поліпшення толерантності до вуглеводів ($p < 0,02$) без істотного впливу на гіперінсулінемію.

Використання мінеральних вод з переважним вмістом гідрокарбонат-іона (IV та V групи) також дозволяло поліпшити клінічний перебіг основного захворювання ($p < 0,001$). Тим часом, аналіз біохімічних показників характеризувався менш вираженими змінами ліпідного «дзеркала» крові, а саме — зниженням рівня ЗХ ($p < 0,02$) та ЛПНЩ ($p < 0,02$), тенденцією до зниження тригліцеридів та β -ліпопротеїдів ($p > 0,05$), а на рівень ЛПВЩ істотного впливу не спостерігалось ($p > 0,5$). Крім того, не визначалося суттєвої динаміки рівня цитолізу у хворих на стеатогепатит, незначною біла динаміка явищ холестазу.

У той же час, варто відзначити виражену дію даних МВ на вуглеводний обмін. Вивчення показників синдрому інсулінорезистентності після лікування засвідчило зниження рівня глюкози сироватки при її початковому підвищенні ($p < 0,05$), поліпшення толерантності до неї ($p < 0,02$),

зменшення базальної гіперінсулінемії ($p < 0,01$), що дозволило істотно знизити індекс НОМА-IR ($p < 0,02$). Паралельно спостерігалось вірогідне зниження гіперлептинемії ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що малий термін, в якому отримано достовірне зменшення інсулінорезистентності, особливо за рахунок зниження гіперінсулінемії, переверщує відомі ефекти метформіну [21], що свідчить на користь альтернативних можливостей застосування природних чинників у цієї категорії хворих.

При цьому варто відзначити, що вираженість клінічних і метаболічних ефектів МВ збільшувалася паралельно зростанню мінералізації води.

Таким чином, проведені дослідження демонструють високу ефективність немедикаментозного лікування з використанням природних чинників, що надають різноспрямований і різнобічний вплив на пацієнта НАЖХП.

Отримані результати дозволяють диференціювати застосування мінеральних вод різних бальнеологічних типів (сульфатні і гідрокарбонатні) з урахуванням стадії захворювання (стеатоз або стеатогепатит), переважання метаболічних порушень (дисліпідемія, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія) і стану цитокінового профілю (адипонектин, лептин).

Ми повністю згодні з думкою [20] про перспективність подальших досліджень природних факторів, зокрема, мінеральних вод, з різним алгоритмом реалізації свого біологічного потенціалу для розробки показань до їх використання у даної категорії хворих.

Висновки:

1. Внутрішній курсовий прийом мінеральних вод сульфатного типу малої та середньої мінералізації у хворих на НАЖХП на різних стадіях захворювання дозволяє поліпшити клінічний перебіг патології печінки, нормалізувати її функціональний стан, в тому числі у хворих з НАСГ мінімального ступеня активності, істотно поліпшити показники ліпідного

спектра крові, зменшити явища інсулінорезистентності та порушеною толерантності до вуглеводів на тлі підвищення рівня адипонектину.

2. Застосування мінеральних вод гідрокарбонатного типу різної мінералізації покращує перебіг НАЖХП, дозволяє значно знизити рівень інсулінорезистентності за рахунок нівеляції гіперінсулінемії та гіперглікемії, відновити толерантність до вуглеводів, знизити рівень лептину на тлі визначного зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ.

3. Вираженість клінічних та метаболічних ефектів підвищується прямопропорційно мінералізації води.

Література:

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Сытник К.А., Куринная Е.Г. Профилактические мероприятия при неалкогольной жировой болезни печени: существует ли способ снизить риск развития заболевания? // Сучасна гастроентерологія — 2013. — № 5. — С. 112-117.

2. Ботвинева Л.А., Никитин Е.Н., Мельникова Л.Н., Акаева Е.А. Питательные минеральные воды и диета с повышенным содержанием пищевых волокон в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2010. — № 2. — С. 13-16.

3. Вериги Н.С., Улащик В.С. Гепатотропное действие содержащей гуминовые кислоты хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды (экспериментальное исследование) // Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. — 2015. — № 1. — С. 37-42.

4. Герасименко Ю.А., Бритов А.И., Чхеидзе А.П., Герасименко М.Ю. Сравнительная эффективность питьевых минеральных вод у больных сахарным диабетом 2 типа в санаторно-курортном лечении // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. — 2006. — № 2. — с. 29-32.

5. Демченко В.П., Ефименко Н.В., Федорова Т.Е., Федоров С.Л., Маркус М.Н. Эффективность курортной терапии с применением питьевых

минеральных вод эссентукского типа при лечении метаболических поражений печени у больных сахарным диабетом 2-го типа. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2013. — №6. — С. 50—51.

6. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. — Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2014 — № 4 — С. 32-38.

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

8. Ефименко Н.В., Кайсинова А.С., Мерцаева З.В. и др. Минеральные воды в реабилитации больных с неалкогольными поражениями печени на стационарном этапе // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2012. — № 1. — С. 17-20.

9. Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Шинкин Н.В., Нилова Т.В., Петраков А.В. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа // Медицинский совет. — 2017. — № 20-25.

10. Мінеральні води України / За ред. Е.О. Колесника, К.Д. Бабова. — К.: Купріянова, 2005. — 576 с.

11. Міщук В.Г., Міщук А.В., Диба С.Г. та ін.. Ефективність реабілітаційного лікування хворих на цукровий діабет 2 типу та його вплив на показники ліпідного спектру крові і функціональний стан печінки // Медична реабілітація, курортологія та фізіотерапія. — 2014. — № 1. — С.23-27.

12. Леончук А.Л., Меркулова Г.А. Коррекция дислипидемии у больных ИБС при санаторно-курортном лечении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры — 2012. — № 4 — С. 8-9.

13. Основи курортології: Посібник для студентів та лікарів. За редакцією М.В. Лободи, Е.О. Колесника. — К.: Видавець Купріянова О.О., 2003. — 512 с.
14. Особенности биологического действия минеральных вод различной минерализации / К. Д. Бабов, Т. А. Золотарева, Б. А. Насибулин и др. — К.: КИМ, 2009. — 60 с.
15. Передерий В.Г., Ткач С.М. Практическая гастроэнтерология: руководство для врачей. — Винница: СПД Каштелянов А.И., 2011. — 776 с.
16. Репс В.Ф. Экспериментальное обоснование лечебно-профилактического применения питьевых минеральных вод при нарушении функции печени: Автореф. Дис.... докт. биол. наук: 14.00.51; Гос НИИ курортологи г. Пятигорска МЗ Рос. Федерации / В.Ф. Репс. — 2001.
17. Топурия Д.И., Фролков В.К., Полушина Н.Д. Эндокринные и метаболические эффекты минеральных вод при инсулиннезависимом сахарном диабете // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2005. — № 5 (81). — С. 23-25.
18. Федорова Т.Е., Ефименко Н.В., Кайсинова А.С. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением питьевых минеральных вод эссентукского типа. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. — 2012. — № 6. С. 21—23.
19. Физиотерапия и курортология / под ред. В. М. Боголюбова. Книга I. — М.: Издательство БИОНОМ, 2008. — 408 с.
20. Фролков В.К., Михайлюк О.В. Природные и физические факторы в коррекции обмена веществ у пациентов с метаболическим синдромом. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2014. — №4. — С. 11—14.
21. Харченко Н.В., Фадеенко Г.Д., Скрипник И.Н., Куринная Е.Г. Материалы международного конгресса по изучению заболеваний печени Европейской ассоциации по изучению печени. // Сучасна гастроентерологія. — 2014. — № 3. — С. 107—112.

22. Чавдар Ф.Н., Ковалева Ю.В., Маслов А.П. и др. Влияние краткосрочной терапии розувастатином на показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца // Фарматека. — 2014. — № 16. — С. 23-26.

23. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — P. — 47-64.

24. Mili S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment/ Dig Dis 2012; 30 (2): 158-62.

25. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersmara, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142: 37-46.

26. Nouredding M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Exp. Biol.Med. — 2015. — Vol. 240 (6). — P. 809-820.

27. Pastori D., Polimeni I., Baratta F. et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liv. Dis. — 2015. — Vol. 47. — P. 4-11.

28. Younossi C.D. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence incidence and outcomes / Younossi C.D., Koenig A.B., Abdelatif D. et all // Hepatology/ — 2016. — № 64 (1). — P. 73-84.

References:

1. Babak O.YA., Kolesnikova Ye.V., Sytnik K.A., Kurinnaya Ye.G. Profilakticheskiye meropriyatiya pri nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni: sushchestvuyet li sposob snizit' risk razvitiya zabolevaniya? // Suchasna gastroenterologiya — 2013. — № 5. — S. 112-117. (in Russian)

2. Botvineva L.A., Nikitin Ye.N., Mel'nikova L.N., Akayeva Ye.A. Pit'yevyye mineral'nyye vody i diyeta s povyshennym soderzhaniyem pishchevykh volokon v lechenii bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa // Voprosy kurortologiy,

fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. — 2010. — № 2. — S. 13-16. (in Russian)

3. Verigo N.S., Ulashchik V.S. Gepatotopnoye deystviye sodержashchey guminovyye kisloty khloridno-gidrokarbonatnoy natriyevoy mineral'noy vody (ekperimental'noye issledovaniye) // Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK. — 2015. — № 1. — S. 37-42. (in Russian)

4. Gerasimenko YU.A., Britov A.I., Chkheidze A.P., Gerasimenko M.YU. Sravnitel'naya effektivnost' pit'yevykh mineral'nykh vod u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa v sanatorno-kurortnom lechenii // Fizioterapiya, bal'neologiya, reabilitatsiya. — 2006. — № 2. — s. 29-32. (in Russian)

5. Demchenko V.P., Yefimenko N.V., Fedorova T.Ye., Fedorov S.L., Markus M.N. Effektivnost' kurortnoy terapii s primeneniym pit'yevykh mineral'nykh vod yessentukskogo tipa pri lechenii metabolicheskikh porazheniy pecheni u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. // Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya. — 2013. — №6. — S. 50—51. (in Russian)

6. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskiye osobennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni v Rossii. — Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. — 2014 — № 4 — S. 32-38. (in Russian)

7. Yefimenko N.V. Mekhanizmy deystviya pit'yevykh mineral'nykh vod i ikh rol' v kurortnoy gastroenterologii // Kurortnaya meditsina. — 2015. — № 3. — S. 2-7. (in Russian)

8. Yefimenko N.V., Kaysinova A.S., Mertsayeva Z.V. i dr. Mineral'nyye vody v reabilitatsii bol'nykh s nealkogol'nymi porazheniyami pecheni na statsionarnomu etape // Voprosy kurortologi, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. — 2012. — № 1. — S. 17-20. (in Russian)

9. Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M., Shinkin N.V., Nilova T.V., Petrakov A.V. Misheni metabolicheskogo tandema: nealkogol'naya zhirovaya bolezni pecheni i sakharnyy diabet 2 tipa // Meditsinskiy sovet. — 2017. — S 20-25. (in Russian)

10. Mineral'ni vody Ukrayiny / Za red. E.O. Kolesnyka, K.D. Babova. — K.: Kupriyanova, 2005. — 576 s. (in Ukrainian)
11. Mishchuk V.H., Mishchuk A.V., Dyba S.H. ta in.. Efektyvnist' reabilitatsiynoho likuvannya khvorykh na tsukrovyy diabet 2 typu ta yoho vplyv na pokaznyky lipidnoho spektru krovi i funktsional'nyy stan pechinky // Medychna reabilitatsiya, kurortolohiya ta fizioterapiya. — 2014. — № 1. — S.23-27. (in Ukrainian)
12. Leonchuk A.L., Merkulova G.A. Korrektsiya dislipidemii u bol'nykh IBS pri sanatorno-kurortnom lechenii // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury — 2012. — № 4 — S. 8-9. (in Russian)
13. Osnovy kurortolohiyi: Posibnyk dlya studentiv ta likariv. Za redaktsiyeyu M.V. Lobody, E.O. Kolesnyka. — K.: Vydavets' Kupriyanova O.O., 2003. — 512 s. (in Ukrainian)
14. Osobennosti biologicheskogo deystviya mineral'nykh vod razlichnoy mineralizatsii / K. D. Babov, T. A. Zolotareva, B. A. Nasibulin i dr. — K.: KIM, 2009. — 60 s. (in Russian)
15. Perederiy V.G., Tkach S.M. Prakticheskaya gastroenterologiya: rukovodstvo dlya vrachey. — Vinnitsa: SPD Kashtelyanov A.I.. 2011. — 776 s. (in Russian)
16. Reps V.F. Eksperimental'noye obosnovaniye lechebno-profilakticheskogo primeneniya pit'yevykh mineral'nykh vod pri narushenii funktsii pecheni: Avtoref. Dis.... dokt. biol. nauk: 14.00.51; Gos NII kurortologi g. Pyatigorskaya MZ Ros. Federatsii / V.F. Reps. — 2001. (in Russian)
17. Topuriya D.I., Frolkov V.K., Polushina N.D. Endokrinnyye i metabolicheskiye efekty mineral'nykh vod pri insulinnezavisimom sakharnom diabete // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. — 2005. — № 5 (81). — S. 23-25. (in Russian)
18. Fedorova T.Ye., Yefimenko N.V., Kaysinova A.S. Kurortnaya terapiya nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni s primeneniyem pit'yevykh

mineral'nykh vod yessentukskogo tipa. // Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury. — 2012. — № 6. S. 21—23. (in Russian)

19. Fizioterapiya i kurortologiya / pod red. V. M. Bogolyubova. Kniga I. — M.: Izdatel'stvo BIONOM, 2008. — 408 s. (in Russian)

20. Frolkov V.K., Mikhaylyuk O.V. Prirodnyye i fizicheskiye faktory v korrektsii obmena veshchestv u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. // Fizioterapiya, bal'neologiya i rehabilitatsiya. — 2014. — №4. — S. 11—14. (in Russian)

21. Kharchenko N.V., Fadeyenko G.D., Skripnik I.N., Kurinnaya Ye.G. Materialy mezhdunarodnogo kongressa po izucheniyu zabolevaniy pecheni Yevropeyskoy assotsiatsii po izucheniyu pecheni. // Suchasna gastroenterologiya. — 2014. — № 3. — S. 107—112. (in Russian)

22. Chavdar F.N., Kovaleva YU.V., Maslov A.P. i dr. Vliyaniye kratkosrochnoy terapii rozuvastatinom na pokazateli lipidnogo obmena u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa // Farmateka. — 2014. — № 16. — S. 23-26. (in Russian)

23. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease // J. Hepatology. — 2015. — Vol. 62. — P. — 47-64.

24. Mili S, Stimac D. Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, treatment/ Dig Dis 2012; 30 (2): 158-62.

25. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersmara, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005; 142: 37-46.

26. Nouredin M., Mato J.M., Lu S.C. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Exp. Biol.Med. — 2015. — Vol. 240 (6). — P. 809-820.

27. Pastori D., Polimeni I., Baratta F. et al. The efficacy and safety of statins for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liv. Dis. — 2015. — Vol. 47. — P. 4-11.

28. Younossi C.D. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence incidence and outcomes / Younossi C.D., Koenig A.B., Abdelatif D. et al // *Hepatology*/ — 2016. — № 64 (1). — P. 73-84.