

РОЛЬ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Ирина Заболотная,

кандидат медицинских наук,

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

Zabolotna I. The role of mineral water in complex treatment of patients with nonalcoholic fatty liver disease.

Annotation. *The article presents an experimental substantiation of the effectiveness of the application of sulfate mineral water in rats with a model of nonalcoholic fatty liver disease. As a result of the experimental studies, the morphological picture of the liver was improved under the influence of the course drinking of mineral water. Clinical trials have shown improvement in the clinical course of the disease, restoration of the functional state of the liver, reduction in signs of dyslipidemia and insulin resistance.*

Key words: *non-alcoholic fatty liver disease, mineral water, insulin resistance, dyslipidemia.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является актуальной проблемой современного здравоохранения и занимает первое место по распространенности среди всех заболеваний печени [1-4]. Согласно результатам последнего мета анализа 86 клинических исследований в 22 странах мира частота НАЖБП в общей популяции составляет 25 %, достигая максимальных значений среди населения Ближнего Востока и Южной Америки [5]. При этом предполагается, что к 2030 г. НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени в развитых странах [4, 6].

В развитии НАЖБП ведущую роль играют инсулинорезистентность (ИР), ожирение, дислипидемия, нарушение секреции адипоцитокинов [4, 7, 8, 9]. В настоящее время не существует какой-либо общепринятой терапии для НАЖБП. Современное лечение этого заболевания определяется присутствием ассоциирующихся с НАЖБП факторов риска у конкретного пациента. Общей целью должно быть улучшение качества жизни пациента и в перспективе – снижение сердечно-сосудистой и печеночной заболеваемости и смертности.

Терапевтические подходы по лечению НАЖБП основаны на диетических рекомендациях, режиме физической активности, длительном употреблении нескольких классов лекарственных препаратов [1, 2, 7, 10]. Препаратами выбора при лечении НАЖБП являются инсулиносинтетайзеры, статины, антиоксиданты, гепатопротекторы, витамин Е. Однако результаты такой терапии далеки от желаемых, сопровождаются побочными действиями и риском полипрагмазии [2, 7, 10, 11], что делает актуальным поиск новых немедикаментозных терапевтических стратегий лечения.

История изучения особенностей и лечебного действия минеральных вод (МВ) на территории Украины насчитывает многие десятилетия. Украинская бальнеологическая школа, занимавшаяся развитием и освоением природных лечебных факторов, накопила за долгие годы своего существования колоссальные знания в этой области. Ее научные достижения позволили сделать вывод, что лечение минеральными водами является одним из основных методов терапии заболеваний органов пищеварения и нарушения обмена веществ, поскольку, по своим лечебным эффектам МВ превышают многие медикаменты. При этом они не оказывают побочных эффектов и аллергических реакций, перегружая организм пациента химическими веществами [12, 13, 14].

В связи с вышеизложенным, представляет научный и практический интерес изучение действия МВ на метаболические нарушения при НАЖБП через влияние на деятельность инсулярного аппарата. Известно, что МВ, действуя через энтеральную ось, активизируют инсулинстимулирующий потенциал кишечинальных гормонов, повышая чувствительность организма к собственному инсулину.

Наиболее ярко «гепатопротекторные» свойства выражены у сульфатных МВ. При их курсовом внутреннем применении наблюдается восстановление пигментного обмена, уменьшение признаков цитолитического синдрома, улучшение желчеобразования и желчеотделения, восстановление печеночной гемодинамики, повышается уровень обмена и интенсивность репаративных процессов [11, 13, 14].

Именно поэтому, целью работы явилась оценка эффективности внутреннего применения сульфатной минеральной у крыс с моделью неалкогольной жировой болезни печени и обоснование целесообразности и эффективности ее использования в комплексе лечения больных с НАЖБП.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведен на белых крысах-самках массой тела 180,0-200,0 г, в соответствии с рекомендациями и правилами, регламентированными соответствующими документами [15, 16]. Исследования проводились в экспериментально-биологической клинике (виварии) ГУ «Укр. НИИ медицинской реабилитации и курортологии МЗ Украины», г. Одесса. Животные были разделены на две группы. Первую группу (10 особей) составляли животные с моделью НАЖБП, получавшие в режиме зондирования отстоянную водопроводную воду. Вторую группу (10 особей) составляли животные, которые на фоне развития модели НАЖБП в режиме зондирования получали сульфатную разведенную МВ скважины (сув). № 3-к. Воду животным вводили в пищевод мягким зондиком с оливкой, один раз в сутки курсом с 15 по 30 день, в дозе 1 % от массы тела, в вечернее время, учитывая особенности суточного биоритма животных.

Модель НАЖБП у крыс воспроизводили путем подкожного введения 70 % раствора хлороформа на подсолнечном масле, 2 раза в неделю в течение одного месяца из расчета 0,04 мл/л на 100 г массы тела крысы. К обычному

рациону животных (полноценный комбикорм и зерновая смесь в количестве 20 г) добавляется 5 г свиного сала, перетертого с 5 г белых сухарей на одно животное. Вместо питьевой воды крысы получают в режиме свободного доступа только 5 % водный раствор фруктозы.

Животных по завершению эксперимента выводили из опыта под эфирным наркозом и проводили макро- и микроскопические исследования печени. Проводили гистохимические реакции по установлению активности сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в условных единицах оптической плотности.

Методические приемы и методики, использованные при проведении экспериментальных исследований отражены в руководстве [17]. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ для медико-биологических исследований Statistica и Excel. Достоверными изменениями считались те, что находились в границах достоверности по таблицам Ст'юдента $< 0,05$.

В клинических исследованиях использовались такие методы как анамнестический и клинический, осуществлялось исследование общеклинических, биохимических показателей крови, в том числе, показателей липидного обмена, оценивалась инсулинорезистентность по данным индекса НОМА-IR, проводилось ультрасонографические исследования органов пищеварения. Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики — рассчитывали средние величины, их ошибки, критерий достоверности Фишера-Ст'юдента.

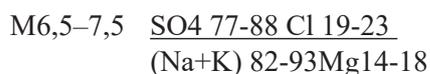
Клиническая часть исследований проводилась в государственном учреждении ДП "Клинический санаторий им. Горького" ЗАТ Укрпрофздравница г. Одесса. Под наблюдением находилось 40 больных НАЖБП. Из них 62,5 % человек имели НАЖБП на стадии стеатоза, остальные имели неалкогольный стеатогепатит минимальной степени активности.

Диагноз верифицировали на основании комплексного обследования, включая такие методы, как анамнестический и клинический, осуществлялось исследование общеклинических и витальных показателей, биохимических показателей крови, в том числе показателей липидного обмена, иммуноферментным методом оценивали инсулинорезистентность (ИР) по данным индекса НОМА, уровень адипоцитокинов – лептина и адипонектина, проводилось ультрасонографическое исследования органов пищеварения. Полученные результаты обрабатывались общепринятыми методами вариационной статистики, рассчитывали средние величины, их ошибки, критерий достоверности Фишера-Ст'юдента.

В исследование не входили больные хроническими вирусными гепатитами и сахарным диабетом 2 типа. В ходе исследования было сформировано 2 группы больных. Первую группу (контрольную) составляло 20 человек, в комплексе лечения получали диетотерапию и режим дозированных физических нагрузок. Вторую группу (основную) составляло 20 человек, которые в комплексе курортного лечения дополнительно получали МВ скв. № 3-к в разведении 6,5-7,5 г/дм³.

Время приема воды определялось кислотообразующей функцией желудка: за 30-45-60 мин. до приема пищи. Курс лечения составлял 21-24 дня. Среди пациентов преобладали женщины, средний возраст составлял $(53,56 \pm 2,18)$ лет.

В исследовании использовали минеральную разведенную воду скв. № 3-к (с общей минерализацией 6,5-7,5 г/дм³) курорта Моршин (Львовская область, Украина). По химическому составу данная МВ вода относится к среднеминерализованным сульфатным минеральным водам. Формула химического состава имеет следующий вид:



Результаты и их обсуждение. Через 30 дней от начала моделирования НАЖБП визуально печень не увеличена, поверхность гладкая, блестящая, передний край острый, ткань печени коричнево-желтого цвета. При гистологическом исследовании дольчатая организация печеночной ткани сохранена. Центральная вена тонкостенная, застойно полнокровная. В отличие от интактных животных, визуально в части долек возле центральной вены определяются небольшие скопления лимфоцитов. Гепатоциты в центральной части дольки собраны в балках, которые радиально расходятся от центральной вены. Гепатоциты средних размеров, цитоплазма их слабо базофильная, комковатая. В значительной части гепатоцитов жировые вакуоли разных размеров. Межбалочные пространства расширены. Клетки Купфера по стенкам пространств с набухшими ядрами. Что касается гепатоцитов, то среди них клеток с двумя ядрами не встречается. Много крупных светлоокрашенных ядер и гепатоцитов с мелкими темными ядрами. Гепатоциты по периферии дольки распределены неупорядоченно, они в основном, средних размеров, цитоплазма их комковатая, у части клеток пренуклеарная зона свободна. В части этих гепатоцитов можно наблюдать мелкие жировые вакуоли. Междольковые пластинки визуально утолщенные, в них определяются набухшие ядра фиброцитов.

Активность СДГ равномерная по всей поверхности среза дольки и составляет — $(5,0 \pm 0,27)$ условных единиц оптической плотности (усл. ед. оп. плотн.). Активность ЛДГ сохраняется равномерной по всей поверхности среза и составляет — $(6,0 \pm 0,19)$ усл. ед. оп. плотн.

Вышесказанное свидетельствует о снижении интенсивности функциональной активности печени (дистрофии), очевидно, за счет ослабления окислительно-восстановительных процессов энергетических циклов, и ослабления в связи с этим других сторон метаболизма, в том числе обмена липидов.

Через 30 суток от начала моделирования НАЖБП у крыс получавших сульфатную МВ, при макроскопическом исследовании печени установлено, что поверхность печени гладкая, блестящая, влажная, передний край заострен, цвет ткани коричневый. При микроскопическом исследовании установлено, что

частичная организация структуры печеночной ткани сохранена. Междольевые интерстициальные пластины плотные, составленные из фиброзных волокон, сливаются и созданные с небольшого количества фибробластов. Сосуды триад умеренного кровенаполнения, с некоторым фиброзом стенки, междольевые желчные протоки свободные, тонкостенные. Гепатоциты в дольках, как и во всех предыдущих группах на 2/3 площади центра доли собраны в балках, на остальной пространства представлены массивом. Центральная вена с фиброзом стенки, застойно полнокровная. Диапедезные выход лимфоцитов не фиксируется. Гепатоциты в балках и в массиве основном средних размеров, хотя встречаются и мелкие. Цитоплазма слабо базофильная, в перинуклеарной зоне она более светлоокрашенные, чем по периферии, в целом цитоплазма гомогенная. Ядра гепатоцитов в основном мелкие, темные, хотя в части клеток они умеренно увеличены или светлоокрашенные с нечеткими границами. Межбалочные пространства распространены. Клетки Купфера на их стенках плоские.

Гистоэнзиматични исследования показали, что активность СДГ одинакова по всей поверхности среза и составляет $(6,0 \pm 0,17)$ усл. ед. опт. плотн. Активность ЛДГ также монотонная по поверхности среза доли и сословное $(6,0 \pm 0,27)$ усл. ед. опт. плотн.

Полученные результаты экспериментальных испытаний стали основанием для проведения клинических исследований.

Клиническая картина НАЖБП у пациентов, входивших в исследование, отличалась олигосимптомностью течения. Так, только треть лиц беспокоили проявления болевого синдрома (тяжесть или боль в правом подреберье, болезненность при пальпации этой области), большинство же больных (77,5 %) предъявляла жалобы, которые характеризуют синдром желудочной и / или кишечной диспепсии (горечь во рту, тошнота, изжога, отрыжка, вздутие живота, запоры), которые больше были связаны с сопутствующей патологией органов пищеварения.

У подавляющего большинства больных (80,0 %) определена избыточная масса тела или ожирение I-II степени — индекс массы тела (ИМТ) равен в среднем $(31,98 \pm 1,16 \text{ кг/м}^2)$. Согласно биохимическому исследованию выявлено повышение уровня общего билирубина за счет непрямого его фракции у 32,5 % больных, уровня щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) — до 1,5 N у 40,0% человек.

Нарушение липидного обмена характеризовались повышением уровня общего холестерина (ОХ) в среднем до $(6,63 \pm 0,19)$ ммоль/л, β -липопротеидов — $(66,18 \pm 2,15)$ ед., триглицеридов — $(3,14 \pm 0,14)$ ммоль/л, ЛПНП в среднем до $(4,18 \pm 0,28)$ ммоль/л, снижением уровня ЛПВП в среднем по группе до $(1,32 \pm 0,16)$ ммоль/л. Коэффициент атерогенности составлял в среднем $(4,58 \pm 0,32)$ ед.

При изучении показателей углеводного обмена уровень глюкозы сыворотки крови составлял в среднем по группе $(5,86 \pm 0,39)$ ммоль/л. Концентрация инсулина была несколько повышенной и составляла в среднем $(19,24 \pm 0,97)$ мкЕД/

мл. Индекс НОМА равнялся ($4,52 \pm 0,43$) ед., что свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности у обследованных пациентов. Уровень лептина у пациентов был повышен ($p < 0,05$) и составлял в среднем ($28,17 \pm 3,62$) нг/мл, уровень адипонектина был снижен ($p < 0,05$) и в среднем составлял ($12,15 \pm 1,86$) нг/мл.

Таблица 1

**Динамика показателей функционального состояния печени
и индекса НОМА у больных НАЖБП под влиянием лечения, (M \pm m)**

Показатели	Исходный уровень	I группа		II группа	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий билирубин, мкмоль/л	повышенный	23,83 \pm 3,36	21,14 \pm 1,89	26,54 \pm 2,95	14,77 \pm 2,16**
	нормальный	17,75 \pm 2,11	18,02 \pm 2,35	16,19 \pm 1,40	11,74 \pm 0,66
Щелочная фосфатаза, Ед/л	повышенный	139 \pm 6,02	136,56 \pm 5,87	142,05 \pm 4,23	127,66 \pm 3,19*
	нормальный	114 \pm 4,29	116 \pm 5,06	115,78 \pm 5,78	112,89 \pm 6,02
ГГТП, Ед/л	повышенный	58,02 \pm 5,26	56,11 \pm 6,09	59,23 \pm 5,63	38,48 \pm 5,20 *
	нормальный	34,85 \pm 3,19	33,89 \pm 4,52	28,75 \pm 3,92	25,45 \pm 4,16
АлАТ, ммоль/(ч·л)	повышенный	0,91 \pm 0,19	0,73 \pm 0,13	1,17 \pm 0,12	0,71 \pm 0,09 *
	нормальный	0,36 \pm 0,16	0,29 \pm 0,19	0,28 \pm 0,16	0,22 \pm 0,10
АсАТ, ммоль/(ч·л)	повышенный	1,04 \pm 0,06	0,99 \pm 0,06	0,62 \pm 0,05	0,40 \pm 0,05*
	нормальный	0,34 \pm 0,09	0,30 \pm 0,03	0,22 \pm 0,06	0,23 \pm 0,07
Общий холестерин, ммоль/л	повышенный	7,03 \pm 0,48	6,97 \pm 0,43	6,15 \pm 0,16	5,10 \pm 0,21 **
β -липопротеиды, ед.	повышенный	66,84 \pm 2,09	62,17 \pm 1,90	64,06 \pm 3,65	51,17 \pm 2,32 **
Триглицериды, ммоль/л	повышенный	2,90 \pm 0,31	2,88 \pm 0,23	3,62 \pm 0,37	2,39 \pm 0,29 *
ЛПВП, ммоль/л	сниженный	1,52 \pm 0,11	1,54 \pm 0,12	1,14 \pm 0,10	1,31 \pm 0,11
ЛПНП, ммоль/л	повышенный	3,57 \pm 0,20	3,36 \pm 0,18	4,95 \pm 0,38	3,92 \pm 0,29*
Глюкоза, ммоль/л	нормальный	6,02 \pm 0,36	5,87 \pm 0,42	5,42 \pm 0,24	5,13 \pm 0,22
Инсулин, мкЕд/мл	нормальный	18,74 \pm 0,82	16,67 \pm 0,94	19,94 \pm 1,67	14,53 \pm 1,42*
Индекс НОМА, ед	повышенный	5,29 \pm 0,44	4,11 \pm 0,56	3,78 \pm 0,36	2,69 \pm 0,29*

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — достоверность изменений в сравнении с показателями до и после лечения

Параллельно наблюдалось существенное снижение концентрации общего холестерина ($p < 0,01$), триглицеридов ($p < 0,05$), β -липопротеидов ($p < 0,01$), ЛПНП ($p < 0,05$), а также тенденция к повышению ЛПВП ($p > 0,05$).

Согласно результатам ультразвукового исследования у 100% лиц констатировано сонографические признаки стеатоза печени (диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, дистальное затухание эхосигнала, нечеткость сосудистого рисунка, его «размытость»), гепатомегалия определена в 77,5 % больных.

Проведенное курсовое питьевое лечение сульфатной МВ сопровождалось

улучшением изучаемых показателей, чего не наблюдалось в группе контроля. Применение сульфатной МВ характеризовалось существенной положительной динамикой клинического течения НАЖБП ($p < 0,01$), сопутствующей патологии билиарного тракта ($p < 0,01$) и функциональных заболеваний кишечника, протекающих с запорами ($p < 0,003$).

Биохимическое исследование продемонстрировало выраженный положительный эффект в отношении нормализации уровня общего билирубина ($p < 0,01$) и маркеров холестаза ($p < 0,05$). Важно, что под влиянием данной МВ происходило нивелирование гипертрансфераземии у больных с стеатогепатитом минимальной степени активности ($p < 0,05$), что детально представлено в таблице 1.

Изменения углеводного обмена характеризовались положительной динамикой ИР согласно индексу НОМА ($p < 0,05$). Изменение уровня адипоцитокинов характеризовалось положительной динамикой под влиянием курсового питьевого лечения в основной группе. Так, уровень адипонектина достоверно повысился и составлял в среднем $(21,47 \pm 2,14)$ нг/мл ($p < 0,05$), а изменение уровня лептина характеризовалось тенденцией к снижению, что составляло в среднем по группе $(15,72 \pm 3,76)$ нг/мл ($p > 0,05$).

Существенных изменений ультразвуковой картины печени под влиянием питьевого лечения не наблюдалось, хотя у трети пациентов зафиксировано улучшение визуализации органа, снижение акустической плотности паренхимы печени и улучшение прохождения ультразвукового сигнала в ее глубокие слои.

Выводы. Таким образом, проведенное лечение с использованием сульфидной среднеминерализованной минеральной воды способствовало уменьшению стеатоза печени по данным морфологического исследования биоптатов у экспериментальных животных, благоприятной динамике клинического течения заболевания, улучшению функционального состояния печени, нормализации липидного обмена, снижению инсулинорезистентности, восстановлению секреции адипонектина — ключевых патогенетических факторов формирования и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. Результаты клинических исследований подтверждаются экспериментальными данными. Все вышесказанное дает основания для использования минеральных вод в комплексе мероприятий по лечению и профилактике прогрессирования НАЖБП.

References:

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Sytnik K.A., Kurinnaya E.G. Preventive measures for non-alcoholic fatty liver disease: is there a way to reduce the risk of the disease? / The hour of gastroenterology. 2013; 5: 112-117.
2. Zaichenko O.E. Therapeutic targets for non-alcoholic fatty liver disease / Modern gastroenterology. 2014; 1: 130-138.
3. Malyshev P.P., Ivanova K.V. Nonalcoholic fatty liver disease: aspects of diagnosis

and treatment / *Conilium Medicum, Gastroenterology*. 2010; 2: 11-15.

4. Peredery V.G., Tkach S.M. *Practical Gastroenterology: a guide for doctors*. Vinnitsa; 2011: 776.

5. Younossi C.D., Koenig A.B., Abdelatif D. [et al]. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence incidence and outcomes / *Hepatology*. 2016; 64 (1): 73-84.

6. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease / *Hepatology*. 2015; 62 (1): 47-64.

7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. [et al]. Diagnosis and management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association / *Am. J. Gastroenterol* 2012; 107:811-26.

8. Kapur N.K., Musunuru K. Clinical efficacy and safety of statins in managing cardiovascular risk. *Vascular Health and Risk Management*. 2008; 4 (2): 341–53.

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

10. Hallsworth K., Fattakhova G., Hollingsworth K.G. [et al]. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss / *Gut*. 2011; 60: 1278-1283.

11. Dragomiretskaya N.V. Early resort rehabilitation and regenerative treatment in gastroenterology. *Odessa*; 2007: 176.

12. Babov K.D., Nikipelova O.M., Havlovsky O.D. *Mineral waters of the Poltava region*. Kiev; 2010: 220.

13. Kolesnik E.O., Babov K.D. *Mineral waters of Ukraine*. Kiev; 2005: 576.

14. Loboda M.V., Chariot E.O. *Fundamentals of Bodybuilding: A Guide for Students and Doctors*. Kiev; 2003: 512.

15. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 Sept. 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (Text with EEA relevance) / *Official Journal*. 2010; 276: 33-79.

16. Kozhemyakin Yu.N., Khromov O.S., Boldyreva N.E., Dobrelya N.V., Sayfetdinova G.A. *Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them*. Kiev; 2017: 182.

17. Alekseenko N.O., Pavlova O.S., Nasibullin B.A., Ruchkina A.C. *A guide to research methods for natural and preformed medicinal products: natural mineral therapeutic and medical and medical waters, beverages based on them; artificial mineral waters; peloids, brines, clays, waxes and preparations on their basis. - Part 3. Experimental and clinical studies*. Odessa; 2002: 120.