

На правах рукописи

КОЛОМЕЙЦЕВ
Владимир Владимирович

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

3.1.33 – восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ессентуки - 2023

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы 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 (Кролевец Т. С. и др., 2021; Chalasani N. et al., 2012). Современная гепатология рассматривает НАЖБП как одно из самых распространенных заболеваний печени на планете (Винницкая Е. В. и др., 2020; Younossi Z. et al., 2019).

Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения, при этом основной контингент - это, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения (Ройтберг Г. Е. и др., 2017; Younossi Z. M. et al., 2019). Прогрессирование заболевания от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита увеличивает риск развития фиброза, цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы с высокой вероятностью летального исхода (Драпкина О. М. и др., 2016; Семенистая М. Ч. и др., 2017; Abd El-Kader et al., 2015). Основными факторами риска развития НАЖБП являются метаболические нарушения: ожирение, метаболический синдром, гиперлипидемия и сахарный диабет 2 типа (Маев И.В. и др., 2020; Биек А.Ю. и др., 2021; Салль Т.С. и др., 2021).

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 (Ефименко Н. В. и др., 2015-2020; Осипов Ю. С. и др., 2016-2020; Симонова Т. М. и др., 2016-2021).

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 (Ивашкин В. Т. и др., 2016; Маев И. В. и др., 2020; Ratziu V. et al., 2008); витамина Е (Никонов Е. Л., Аксенов В. А., 2018; Than N. N., Newsome P. N., 2015); статинов (Лазебник Л. Б. и др., 2017; Трухан Д. И., Билевич О. А., 2019), урсодезоксихолевой кислоты (Маевская М. В. и др., 2019; Маев И. В. и др., 2020) и препаратов расторопши (Куркин В. А. и др., 2016; Месникова И. Л., Хурса Р. В., 2019).

В то же время в восстановительном лечении заболеваний печени издавна и с хорошим эффектом используется аппаратная физиотерапия, в частности, ультразвук и ультрафонофорез лекарственных препаратов (Пономаренко Г. Н., 2012; Абрамович С. Г., 2015; Азов С. Х., Курьянов А. К., 2015), преимущественно с антиоксидантным действием, способных предотвращать гиперлипипероксидацию 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 (Вовк Е. И., 2013; Гальченко О. Е. и др., 2015).

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, внутripеченочной гемодинамики, липидного обмена, перекисного гомеостаза и предупреждает прогрессирование патологического процесса (Федорова Т. Е. и др., 2016; Осипов Ю. С. и др., 2017; Симонова Т. М. и др., 2021).

В курортной терапии патологии печени также широко применяются лечебные грязи, обладающие противовоспалительным, иммунорегулирующим, вазоактивным действием с повышением внутриклеточного метаболизма (Куликов А. Г. и др., 2017; Герасименко М. Ю. и др., 2018). 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 (Карагулов Х. Г. и др., 2010; Ефименко Н. В. и др., 2012).

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 внутripеченочную 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, клиничко-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.

Основные 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 анамнезе 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 исследования. 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 изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1 статья в журнале, входящем в научную базу Scopus, 1 пособие для врачей, 1 методическое пособие. Получен 1 патент на промышленный образец.

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 фитопелоидо-препарата.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

На базе гастроэнтерологического отделения Железноводской клиники ФФГБУ СКФНКЦ ФМБА России в 2016-2020г.г 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 проведено открытое рандомизированное контролируемое проспективное исследование.

Диссертационная работа проводилась 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.

В работу были включены 120 пациентов с верифицированным диагнозом неалкогольной жировой болезни печени, трудоспособного возраста – 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.

Критерии включения в исследование: 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 $> 25 \text{ кг/м}^2$; 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 «Гамбуил», несоблюдение требований протокола исследования.

Методы исследования. Для решения поставленных задач изучались антропометрические показатели - рост, масса тела (МТ), ИМТ, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ). Критерием абдоминального ожирения являлась ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин.

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

Лабораторные исследования включали: определение функционального состояния печени - уровень общего билирубина, активность ферментов цитолиза (АЛТ и АСТ) и холестаза (ЩФ и ГГТП); активность про- и антиоксидантной систем (МДА, глутатионпероксидаза и каталаза); углеводного (глюкоза и инсулин) и энергетического (лактат и пируват) обменов; липидного спектра (общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ТГ); секреция адипокинов (адипонектин и лептин).

Для диагностики стеатоза печени проводилась ультрасонография и рассчитывался индекс FLI. Для оценки состояния портальной гемодинамики проводилась доплерография. Анализировали доплерографические параметры, характеризующие состояние портального кровотока: диаметр воротной вены (D), максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с), конечно-диастолическую скорость кровотока (V_{min} , см/с), максимальную линейную скорость кровотока, усредненную по времени (TAMX, см/с) и объемную скорость кровотока (V_{vol} , мл/м).

Оценка психосоциального статуса проводилась с помощью валидизированных шкал и опросников: для измерения проявлений личностной тревожности использовалась шкала тревожности Тейлора; для определения уровня личностной и ситуативной тревожности применялась методика Спилбергера-Ханина; для самооценки депрессии использовалась

шкала Занга. Оценка качества жизни (КЖ) осуществлялась с помощью краткого опросника MOS SF-36, позволяющего дать количественную характеристику физического, эмоционального и социального компонентов КЖ.

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 МТ 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, клинико-лабораторных и гемодинамических показателей или их незначительных сдвигах;

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

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

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» 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°C, 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/см², 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/см², экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

Статистическая обработка результатов исследования. 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). 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 и процентных значений. 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).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исходном состоянии у 120 пациентов с НАЖБП антропометрические параметры характеризовались увеличением ОТ, которая составляла у женщин – 93,6 (91,8; 96,3) см и у мужчин 113,3 (108,7; 116,2) см; МТ до 94,5 (88,6; 100,8) кг при росте 163,3 (158,9; 168,8) см у женщин и до 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%), избыточную МТ имели 26 (21,7%) и лишь у 7 (5,8%) человек определялась нормальная МТ. Корреляционный анализ выявил среднюю связь и высокий уровень значимости между показателями ОТ и ИМТ ($r=0,6529$, $p<0,001$), а также между коэффициентом ОТ/ОБ и ИМТ ($r=0,5238$, $p=0,0014$).

Клиническая симптоматика была представлена болевым, диспепсическим, астеническим синдромами и гепатомегалией. 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 наблюдалось увеличение правой доли печени на 3,9 (2,3; 5,0) см с закругленным краем и тестоватой консистенцией. Умеренные изменения лабораторных показателей выявлены у 97 (80,8%) пациентов с превышением нормативных значений <2 раз.

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 (цитоллиза, холестаза), липидного,

углеводного обмена 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.

Ультрасонография выявила у 75 (62,5%) гепатомегалию и у 100% - диффузные изменения паренхимы печени, характерные для НАЖБП. Индекс стеатоза печени FLI в пределах «серой зоны» - 47,8 (42,3; 56,8) определялся 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 метаболизм 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 доплерографического исследования портального кровотока у 101 (84,2%) отмечались отклонения от нормативных значений показателей скоростных характеристик на 15-17%.

Психологические исследования выявили средний уровень тревожности у 49 (40,8%) и высокий – у 27 (22,5%), депрессивные симптомы - легкие у 37 (30,8%) и умеренные у 25 (20,8%). Повышенные уровни тревоги и депрессии более всего коррелировали с показателями КЖ – психического ($r = 0,7206$, $p < 0,001$) и физического ($r = 0,6799$, $p < 0,001$) здоровья.

Оценка эффективности комплексной курортной терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Курсовое санаторно-курортное лечение 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») ультразвуковой терапии и фонофореза фитопелоидопрепарата привело к более выраженным положительным изменениям клинических проявлений заболевания, повышая частоту улучшения в ГС на 10-12% ($p < 0,05$); а в ОГ на 20-22% ($p < 0,01$) по сравнению с КГ (Рисунок 1).

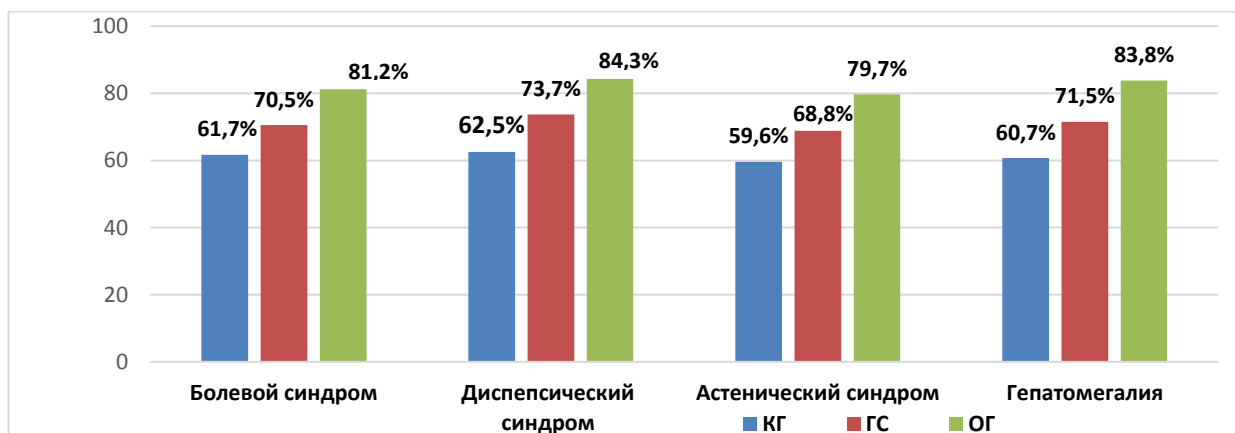


Рисунок 1. Частота улучшения (%) клинической симптоматики у пролеченных пациентов в изучаемых группах

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 оказывают более выраженное влияние на величину потери МТ по сравнению с МВ средней минерализации, широко применяемых в лечении НАЖБП (Ботвинева Л.А. и др., 2013; Ефименко Н.В. и др., 2015). 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.

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 ($p_{1-2}<0,05$) (Таблица 1).

Таблица 1 - 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)	P 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

Благоприятная динамика показателей активности процессов свободнорадикального 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 (Таблица 1). 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.

В конце лечения у пациентов ОГ наблюдалось значительное снижение (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, характеризовавшиеся снижением ОХС – 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 (Таблица 2). Отмечено 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.

Таблица 2 - 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; p₁₋₂ - значимость различий между КГ и ГС; p₁₋₃ - значимость различий между КГ и ОГ; p₂₋₃ - значимость различий между ГС и ОГ

Коррекция ИР – ключевого звена патогенеза НАЖБП представляет собой важное направление курортной терапии этого заболевания. Сравнительная оценка благоприятной динамики показателей углеводного метаболизма также выявила преимущество ОГ как по отношению к КГ, так и ГС. Наибольшие положительные сдвиги показателей уровня гликемии, базального инсулина и индекса НОМА, 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 ($p_{1-2} \geq 0,05$) (Таблица 3). 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 $p_{2-3}<0,001$) (Таблица 3).

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 $p_{2-3}<0,001$) (Таблица 3).

Таблица 3 - 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)	P 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 НОМА	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; p₁₋₂ - значимость различий между КГ и ГС; p₁₋₃ - значимость различий между КГ и ОГ; p₂₋₃ - значимость различий между ГС и ОГ

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 (p₁₋₂ и p₁₋₃<0,05), а также ГС и ОГ (p₂₋₃≤0,05) (Таблица 4).

Таблица 4 - 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)	P 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; p₁₋₂ - значимость различий между КГ и ГС; p₁₋₃ - значимость различий между КГ и ОГ; p₂₋₃ - значимость различий между ГС и ОГ

Уровень тревожности (как личностной, так и ситуативной) в результате пребывания пациентов на курорте снизился, войдя в диапазон средне-допустимой нормы. 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 (Таблица 5). 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 (p₁₋₂ и p₁₋₃<0,001; p₂₋₃<0,005).

Аналогичные изменения наблюдались и при изучении динамики показателей уровня депрессивной симптоматики (Таблица 5). 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 ($p_{2-3} < 0,005$).

Таблица 5 - Динамика показателей психологического тестирования у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах

Показатель	Наблюдение	Всего (n=120)			P по критерию Манна-Уитни		
		КГ Me (Q1; Q3) (n=40)	ГС Me (Q1; Q3) (n=40)	ОГ Me (Q1; Q3) (n=40)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Шкала Тейлора							
Высокий уровень тревожности	до	28,5 (26,4; 30,6)	27,7 (25,5; 31,8)	29,3 (27,0; 32,3)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,001$
	после	22,3 (19,5; 24,0) **	18,1 (15,2; 21,6) **	14,7 (12,6; 18,5) **			
Средний уровень тревожности	до	18,9 (15,8; 20,7)	20,5 (16,9; 22,0)	19,3 (16,5; 21,6)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,004$
	после	15,2 (12,6; 18,8) *	12,5 (9,7; 15,2) **	8,8 (6,7; 12,5) **			
Низкий уровень тревожности	до	3,2 (2,6; 4,7)	3,7 (2,9; 4,3)	4,0 (2,7; 4,5)	$p = 0,107$	$p = 0,087$	$p = 0,067$
	после	2,5 (2,4; 4,2) **	2,6 (2,0; 3,5) **	2,3 (2,2; 3,1) **			
Шкала Спилбергера-Ханина							
Низкая тревожность	до	21,5 (18,3; 25,8)	22,2 (18,8; 26,9)	20,3 (16,5; 24,6)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,002$
	после	16,6 (13,7; 20,5) *	12,0 (10,5; 17,6) **	9,2 (7,3; 13,4) **			
Умеренная тревожность	до	37,6 (34,2; 41,9)	36,3 (33,6; 40,5)	38,5 (35,4; 42,7)	$p = 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,004$
	после	26,7 (24,5; 31,6) **	21,8 (18,7; 26,8) **	18,9 (15,2; 23,4) **			
Высокая тревожность	до	47,9 (44,8; 49,7)	48,2 (45,3; 50,6)	47,3 (44,8; 49,3)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	после	38,4 (33,2; 44,8) *	33,1 (27,6; 37,7) **	27,8 (22,6; 33,5) **			
Шкала Занга							
Легкая депрессия	до	53,2 (50,6; 56,9)	53,7 (51,0; 57,6)	54,4 (51,8; 58,3)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
	после	39,5 (36,2; 46,7) **	33,8 (30,3; 38,8) **	26,2 (27,5; 35,7) **			
Умеренная депрессия	до	61,9 (58,7; 63,8)	62,7 (59,5; 64,2)	63,4 (60,2; 65,5)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,001$
	после	43,7 (38,8; 49,3) **	36,8 (32,9; 39,6) **	27,2 (23,8; 32,9) **			

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

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 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 $p_{2-3} < 0,05$) (Таблица 6).

Таблица 6 - 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) **^
	Рольевое 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) **^&
	Рольевое 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: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ - 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

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% ($p_{1-2} < 0,05$). Более значимый лечебный эффект (87,5%) наблюдался в ОГ, получавшей дополнительно ФФ смеси масла расторопши и Тамбуил-масляный раствора со значимостью различий с КГ ($p_{1-3} < 0,01$) и ГС ($p_{2-3} < 0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7 - 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

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 взаимооптенцирующего 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.

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 (Таблица 8). 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 8 - 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 (Таблица 9). Наибольшая частота «хорошей» ремиссии наблюдалась в ОГ у 62,5%, реже в ГС – у 50%, а наименьшее число в КГ – у 33,3%. В тоже 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 $p_{2-3} < 0,05$).

Таблица 9 - 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. 10). 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 тоже время в ГС этот показатель в 1,3 раза был выше, чем в ОГ (p_{1-2} и $p_{2-3} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,01$).

Таблица 10 - 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

Динамика снижения количества листов нетрудоспособности у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в течение года до курортного лечения и в отдаленные сроки наблюдения представлена на рисунке 2. 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 ($p_{2-3} < 0,05$).

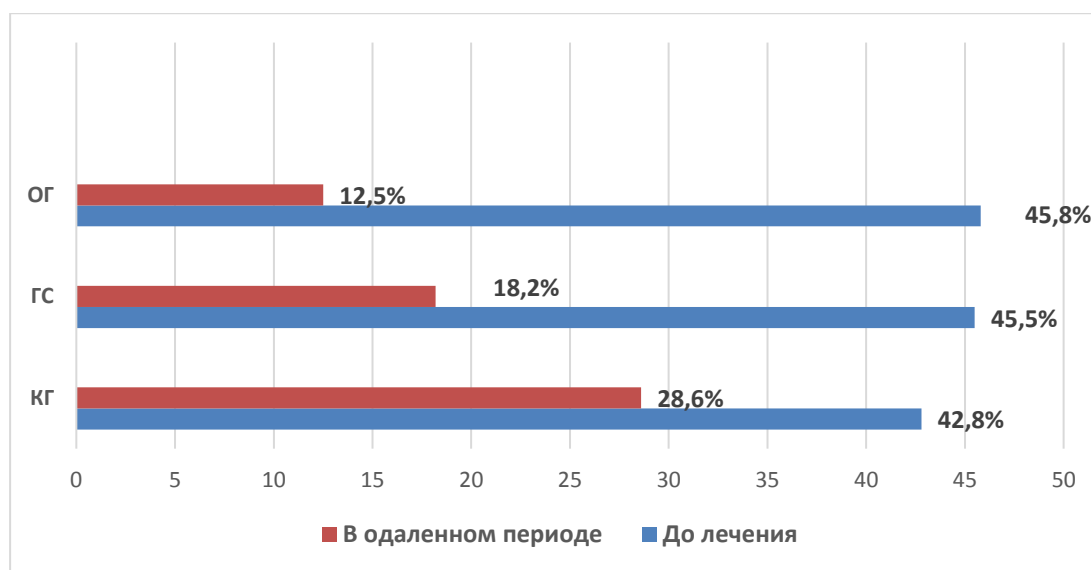


Рисунок 2. Показатели потери трудоспособности у пациентов с НАЖБП в изучаемых группах в течение года до курортного лечения и в отдаленные сроки наблюдения (б/л в %)

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% (Таблица 11). 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% ($p_{1-2} < 0,05$, $p_{1-3} < 0,01$).

Таблица 11 - 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

Оценка отдаленных результатов санаторно-курортного лечения пациентов с НАЖБП 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.

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 (цитоллиза, 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 бальнеопитиевое 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 комбинированным применением природных лечебных факторов и фонофореза смеси масла расторопши и Тамбуил-масляного раствора, которая обеспечивает более выраженную благоприятную динамику клинично-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°C, 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/см², экспозиция 8 минут), ежедневно, 10 процедур на курс лечения.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Симонова, Т. М. Санаторно-курортное лечение неалкогольной жировой болезни печени с применением модифицированных питьевых минеральных вод / Т. М. Симонова, Н. В. Ефименко, Т. Е. Фёдорова, А. Л. Леончук, В. В. Коломейцев // *Курортная медицина*. - 2020. - №3. – С. 43-51.
2. Симонова, Т. М. Неалкогольная жировая болезнь печени – связь с метаболическим синдромом, методики курортной терапии / Т. М. Симонова, Н. В. Ефименко, А. С. Кайсинова, В. В.

- Коломейцев, А. Л. Леончук // *Вестник физиотерапии и курортологии*. - 2021. - Т. 27, №3. - С. 66-70.
3. Симонова, Т. М. Реакция показателей гемодинамики на применяемые природные лечебные факторы низкогорного курорта Железноводск у работников химической промышленности с метаболическими поражениями печени / Т. М. Симонова, Н. П. Поволоцкая, В. А. Уткин, В. В. Коломейцев // *Курортная медицина*. – 2021. - №4. – С. 62-70.
4. Ефименко, Н. В. Инновационные технологии с применением модифицированных бальнеосредств в санаторно-курортном лечении метаболических поражений печени / Н. В. Ефименко, Т. М. Симонова, А. В. Абрамцова, В. В. Козлова, В. В. Коломейцев // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2021. – Т. 98, № 3-2. – С. 74-75.
5. Симонова, Т. М. Курортная терапия неалкогольной жировой болезни печени с применением природных и преформированных физических факторов. / Т. М. Симонова, В. В. Коломейцев // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. - 2021. - № 1-2. - С. 28.
6. Efimenko, N. V. Phyto- and peloid products in a complex spa therapy of patients with non-alcoholic fatty liver disease. / N. V. Efimenko, V. V. Kolomeytsev, T. M. Simonova, E. N. Chalaya [et al.] // *Azerbaijan Medical Journal*. - 2022. - № 1. - С. 86-93.
7. Симонова, Т. М. Курортная терапия метаболических поражений печени с применением природных и преформированных физических факторов / Т. М. Симонова, Т. Е. Федорова, А. Г. Пак, В. В. Коломейцев // **Пособие для врачей** / Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства. - Ессентуки, 2021. - 25 с.
8. Симонова, Т. М. Питьевая минеральная вода «Славяновская», модифицированная янтарной кислотой, в санаторно-курортном лечении метаболических и токсико-химических поражений печени / Т. М. Симонова, Т. Е. Федорова, А. Г. Пак, В. В. Козлова, В. В. Коломейцев // **Методическое пособие** / Северо-Кавказский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства. - Ессентуки, 2020. – 27 с.
9. **Патент на промышленный образец № 131485** Российская Федерация, МПКО 19-07. Схема комплексной курортной терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с применением фонофореза : 2021504460 : заявл. 03.09.2021 : опубл. 01.06.2022 г. / Ефименко Н. В., Коломейцев В. В., Симонова Т. М., Кайсинова Е. К., Казаков В. Ф. – 2 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДН – адипонектин	МС – метаболический синдром
АЛТ – аланинаминотрансфераза	ОХС – общий холестерин
АСТ – аспартатаминотрансфераза	ПОЛ – перекисное окисление липидов
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза	ТГ – триглицериды
ГП – глутатионпероксидаза	ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности
ИР – инсулинорезистентность	ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности
ЛП - лептин	
МДА – малоновый диальдегид	