



Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «МАХАР»)

М.В. Маевская¹, В.Т. Ивашкин¹, В.Д. Луньков¹, С.П. Крыжановский², И.Ю. Пирогова³, Ч.С. Павлов¹, М.С. Жаркова¹, А.Г. Бенишвили⁴, М.А. Морозова⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук», Владивосток, Российская Федерация

³ Центр гастроэнтерологии и гепатологии, ООО «Медицинский центр «Лотос», Челябинск, Российская Федерация

⁴ ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

В Российской Федерации заболевания печени чаще всего представлены двумя нозологическими формами: неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП и АБП). Успешное ведение таких пациентов, помимо воздействия на функциональное состояние печени, требует тщательного анализа их неспецифических жалоб, в частности, астенического синдрома, который опосредованно может приводить к обострению заболевания печени и дополнительному экономическому бремени для здравоохранения. Выяснение природы астенического синдрома, поиск методов его разрешения актуальны для указанной популяции пациентов.

Цель: изучить влияние антиоксидантного препарата Максар (экстракт древесины мааки амурской) на органическую и функциональную составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП без признаков декомпенсации заболевания.

Материалы и методы. Наблюдательная программа выполнялась в условиях повседневной клинической практики в трех городах Российской Федерации: Москва, Челябинск, Владивосток. 80 пациентов (40 — с НАЖБП, 40 — с АБП) были подробно обследованы согласно разработанному дизайну. Исследовали лабораторные показатели — маркеры воспалительного процесса в печени (лейкоциты, СОЭ, АЛТ, АСТ, ГГТП, СРБ). Проведено тестирование для объективизации психоэмоционального статуса с помощью шкалы оценки усталости (D-FIS) и четырехмерной шкалы оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ).

Результаты. Согласно опроснику D-FIS у всех пациентов отмечалась усталость, согласно опроснику 4DSQ выявлена корреляция дистресса с уровнем лабораторных показателей у всех участников. Для депрессии и тревоги при НАЖБП такой корреляции не отмечено. Напротив, при АБП все психоэмоциональные нарушения кроме соматизации положительно коррелировали с маркерами воспаления. Астенический синдром у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП имеет сложное происхождение и связан как с воспалительным процессом в печени, так и с психоэмоциональными нарушениями.

Назначение препарата Максар у всех пациентов привело к снижению изучаемых лабораторных показателей — маркеров воспаления и положительно повлияло на их психоэмоциональный статус, что выразилось в уменьшении дистресса, депрессии, тревоги и соматизации согласно опроснику 4DSQ, уменьшении усталости согласно опроснику D-FIS.

Заключение. Результаты наблюдательной программы показали, что пациенты с НАЖБП и АБП часто испытывают различные компоненты астенического синдрома: дистресс, депрессию, тревогу, соматизацию, усталость. Назначение препарата Максар сопровождается снижением лабораторных показателей воспаления и положительно влияет на составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП. На фоне применения препарата возникновения клинически значимых побочных эффектов не зафиксировано.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, воспаление, астенический синдром, дистресс, депрессия, тревога, соматизация

Конфликт интересов: наблюдательная программа выполнялась при финансовой поддержке компании «Мир-Фарм».

Для цитирования: Маевская М. В., Ивашкин В. Т., Луньков В. Д., Крыжановский С. П., Пирогова И. Ю., Павлов Ч. С., Жаркова М. С., Бенишвили А. Г., Морозова М. А. Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «МАХАР»). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):77–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97>

Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program)

Marina V. Mayevskaya¹, Vladimir T. Ivashkin¹, Valery D. Lunkov¹, Sergey P. Kryzhanovskiy², Irina Yu. Pirogova³, Chavdar S. Pavlov¹, Maria S. Zharkova¹, Allan G. Beniashvili⁴, Margarita A. Morozova⁴

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences, Vladivostok, Russian Federation

³ Gastroenterology and Hepatology Medical Centre Lotos, Chelyabinsk, Russian Federation

⁴ Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

In the Russian Federation, liver diseases are most frequently represented by two their nosological forms, i.e., non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease (NAFLD and ALD). A successful management of such patients, along with improving the functional state of the liver, requires a careful analysis of patients' nonspecific complaints. In particular, it is important to investigate asthenic syndrome, which can indirectly result in the exacerbation of liver diseases, thus incurring additional economic costs to national healthcare systems. Therefore, the elucidation of the nature of asthenic syndrome and a search for methods for its resolution seem to be highly relevant research tasks.

Aim. This study aims to investigate the effect of the antioxidant drug (the extract of the Amur maackia wood) on the organic and functional components of asthenic syndrome in patients with NAFLD and ALD, who do not show signs of the disease decompensation.

Materials and methods. An observational program was carried out under the conditions of daily clinical practice in three Russian cities: Moscow, Chelyabinsk and Vladivostok. 80 patients (40 with NAFLD, 40 with ALD) were comprehensively examined according to a developed program. A number of laboratory indicators that reveal inflammatory processes in the liver were studied, including leukocytes, ESR, ALT, AST, GGTP and CRP. The patients' psycho-emotional status was assessed using a Daily Fatigue Impact Scale (D-FIS) and a four-dimensional scale for assessing distress, depression, anxiety and somatisation (4DSQ).

Results. According to the D-FIS questionnaire, all the patients showed fatigue. According to the 4DSQ questionnaire, a correlation of distress with the level of laboratory indicators was revealed among all the patients. No such a correlation was noted for depression and anxiety in the patients with NAFLD. On the contrary, in the case of ALD, all psycho-emotional disorders (except for somatisation) were positively correlated with the markers of inflammation. It is shown that asthenic syndrome in patients with both NAFLD and ALD has a complex origin, being associated both with inflammatory processes in the liver and psycho-emotional disorders.

In all cases under study, the prescription of the preparation led to a decrease in the studied laboratory indicators (inflammation markers) and an increase in the patients' psycho-emotional status. The latter improvement was manifested in the reduction of distress, depression, anxiety and somatisation, according to the 4DSQ questionnaire, as well as in the reduction of fatigue, according to the D-FIS questionnaire.

Conclusion. The results of the observational program have shown that patients with NAFLD and ALD frequently experience such components of asthenic syndrome as distress, depression, anxiety, somatisation and fatigue. The prescription of the preparation is found to result in a decrease in laboratory inflammatory indicators. In addition, the preparation is determined to positively affect the components of asthenic syndrome in patients with NAFLD and ALD. In the course of the treatment, no clinically significant side effects were documented.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, inflammation, asthenic syndrome, distress, depression, anxiety, somatisation

Conflict of interest: the observational program was carried out with the financial support of Mir-Pharm.

For citation: Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Lunkov V.D., Kryzhanovskiy S.P., Pirogova I.Yu., Pavlov Ch.S., Zharkova M.S., Beniashvili A.G., Morozova M.A. Antioxidants in the Treatment of Chronic Diffuse Liver Diseases (the Results of the “MAXAR” Observational Program). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(5):77–97. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97>

В Российской Федерации заболевания печени чаще всего представлены двумя нозологическими формами: неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП и АБП соответственно) [1, 2]. Правила ведения таких пациентов в период обострения заболевания и нахождения в стационаре хорошо отработаны в отличие от периода ремиссии, когда пациент находится в амбулаторных условиях, а жалобы, как правило, не имеют специфического характера: слабость, утомляемость, плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения, что укладывается в понятие «астенический

синдром» или «астения без дополнительных уточнений» и имеет свой шифр в МКБ 10 — R53 [3, 4].

В свою очередь, астенический синдром имеет сложную патогенетическую конструкцию и включает в себя как органическую (непосредственно связанную с течением заболевания), так и функциональную (нарушение оси взаимодействия «печень — мозг») составляющие, что неизбежно снижает качество жизни пациентов и нередко побуждает их решать свои проблемы путем возврата к приему алкоголя или употреблению избыточного количества пищи в целях получения удовольствия,

а не утоления голода. Такой тип мотивации практически всегда приводит пациентов к повторному обострению заболевания и активному обращению к врачу, что несет в себе дополнительное экономическое бремя для здравоохранения. Решение данной проблемы возможно только применением комплексных мер, направленных на активное ведение пациентов не только во время обострения заболевания, но и в период ремиссии. Эти меры должны включать психологическую поддержку, поведенческую терапию и фармакотерапию с потенциалом воздействия как на органическую составляющую астенического синдрома (или собственно проявления заболевания печени), так и его функциональный компонент. Для решения этой задачи может использоваться Максар (экстракт древесины Маакии амурской), разработанный в Дальневосточном отделении Академии наук, обладающий антиоксидантными свойствами и зарегистрированный на территории РФ [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн наблюдательной программы

Максар изучали в рамках наблюдательной программы в условиях повседневной клинической практики врачей стационарного и амбулаторного звеньев у пациентов с НАЖБП и АБП с обязательным условием компенсированной функции печени. Наблюдательная программа носила характер поперечно-продольного исследования (рис. 1), была зарегистрирована и одобрена этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 01-17 от 15.02.2017). Информационный партнер и координатор: общероссийская общественная организация «Российское Общество по Изучению Печени» (РОПИП). Программа выполнена при поддержке ООО «МИР-ФАРМ».

Набор и наблюдение за пациентами производились в трех центрах: Москва, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; Челябинск, Центр гастроэнтерологии и гепатологии, ООО «Медицинский центр «Лотос»; Владивосток, ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук». Научный координатор программы: д.м.н. академик РАН, главный гастроэнтеролог МЗ РФ В.Т. Ивашкин.

Цель наблюдательной программы: изучение влияния препарата Максар на органическую и функциональную составляющие астенического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и алкогольной болез-

нью печени (АБП) без признаков декомпенсации заболевания.

Пациенты

В исследование были включены 80 пациентов с АБП ($n = 40$) и НАЖБП ($n = 40$). Медиана возраста составила 52 (36–61) года, соотношение мужчин и женщин – 1,9:1.

Критерии включения:

- женщины и мужчины в возрасте от 18 до 75 лет;
- установленный диагноз АБП, включая цирроз с компенсированной функцией печени: количество баллов по шкале Child-Pugh < 6, индекс Maddray < 32 (см. Приложения 3 и 4 соответственно [8]); установленный диагноз НАЖБП, включая цирроз с компенсированной функцией печени (количество баллов по шкале Child-Pugh < 6);
- пациенты с НАЖБП и АБП, принимающие препарат Максар, или пациенты, которым лечащий врач назначил препарат Максар;
- желание и способность пациента принять участие в программе и выполнять предписания врача;
- наличие подписанной формы информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- возраст младше 18 лет и старше 75 лет;
- отказ от участия в исследовании и/или в подписании формы информированного согласия;
- непереносимость назначенного лекарственного средства или любого из его компонентов;
- НАЖБП с признаками декомпенсации функции печени (количество баллов по шкале Child-Pugh > 6);
- АБП с признаками декомпенсации функции печени (количество баллов по шкале Child-Pugh > 6, индекс Маддрей > 32);
- известная беременность и/или период кормления грудью;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут привести к развитию астенического синдрома;
- прием других препаратов, обладающих гепатотропным и/или психотропным действием (см. Приложение 5);
- другая причина повреждения печени, за исключением алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени с компенсированной функцией печени.

Закончили наблюдательную программу 40 пациентов с АБП и 40 пациентов с НАЖБП, их данные подвергнуты статистической обработке.

Методы исследования и изучаемый препарат

До начала терапии и через 12 недель лечения у пациентов – участников исследования определяли лабораторные показатели, включая признаки системного воспаления: уровень СОЭ и лейкоцитов периферической крови, С-реактивный белок, АЛТ и АСТ, уровень общего билирубина.

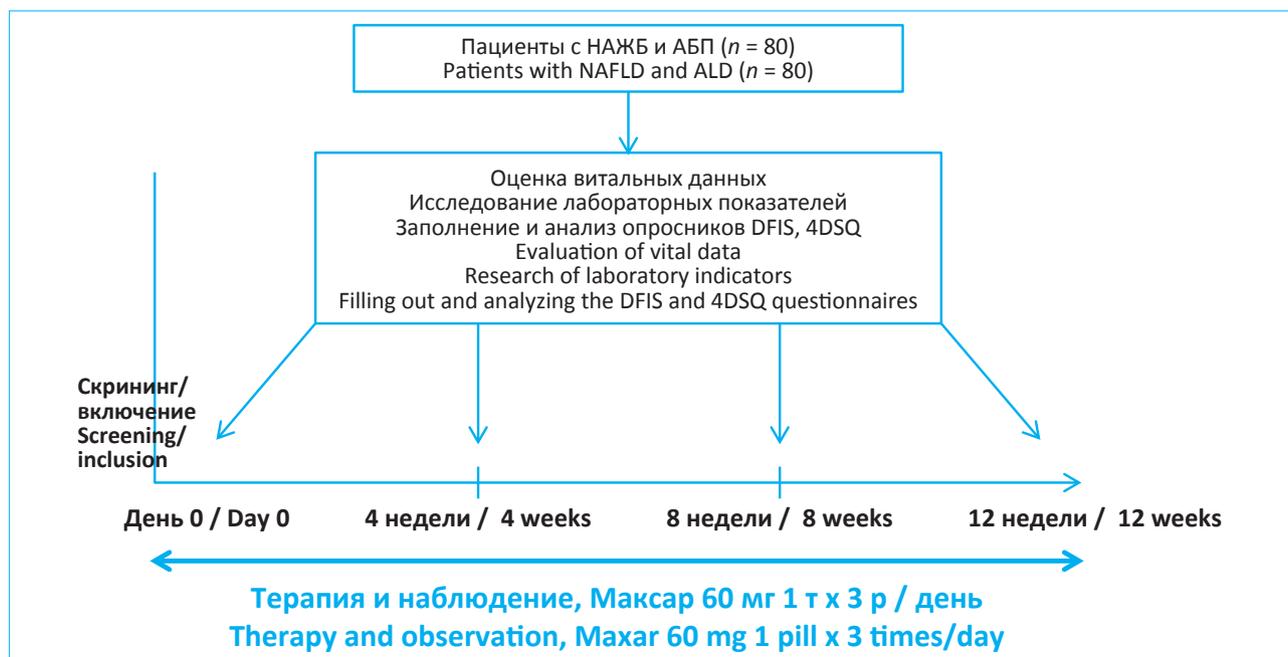


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Research design

Психоэмоциональное состояние характеризовали с помощью опросника «Шкала оценки симптома усталости D-FIS» (см. Приложение 1) [6] и четырехмерного опросника дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (Приложение 2) [7], которые участники исследования заполняли до начала терапии, а также на 4, 8 и 12-й неделях терапии.

Терапию препаратом Максар проводили в соответствии с зарегистрированными показаниями, способом применения и дозирования согласно инструкции [5]. Продолжительность курса лечебного воздействия составила 12 недель. Доза препарата Максар составляла 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день перорально.

Отчет о нежелательных реакциях (НР) осуществлялся согласно требованиям законодательства РФ о порядке отчетности о нежелательных реакциях с установлением предположительной связи с приемом препарата посредством заполнения извещения о НР в соответствии с требованиями к спонтанным сообщениям о НР. Серьезных НР не зарегистрировано.

Статистическая обработка результатов

Анализ полученных результатов проводился путем статистической обработки опросников D-FIS, 4DSQ и лабораторных показателей — маркеров системного воспаления. Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS версия 25.0. Анализ проверки выборки на нормальность был проведен с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, получено ненормальное распределение, в связи с чем для дальнейшего анализа использовались непараме-

трические статистические критерии. Номинальные переменные представлены в отчете в виде общего количества (n) и процентного соотношения (%) в группе/подгруппе. Количественные переменные представлены в виде медианы (М) и межквартильного интервала (МКИ) или значений минимума и максимума (мин-макс).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные характеристики пациентов (n = 80) — участников исследования представлены в таблице 1. У всех включенных в исследование пациентов функция печени была компенсирована. Признаки портальной гипертензии (цирроза печени) согласно тем критериям, которые врач использует в своей повседневной практике, были выявлены в 16 % случаев. В 84 % случаев у участников программы как с НАЖБП, так и с АБП заболевание было диагностировано на доцирротической стадии. Соответственно, в эту группу вошли пациенты со стеатозом и стеатогепатитом с разной степенью выраженности фиброза. Дизайн исследования не предполагал каких-либо диагностических рекомендаций/ограничений, кроме критериев включения.

Сравнительный анализ основных клинических и лабораторных показателей в зависимости от этиологии заболевания печени представлен в табл. 2.

Таким образом, включенные в наблюдательную программу пациенты статистически значительно отличались по ИМТ (у пациентов с АБП медиана ИМТ была в пределах нормы, при НАЖБП — составила 30,3 кг/м²), пропорция пациентов

Таблица 1. Основные характеристики пациентов, включенных в исследование
 Table 1. Main characteristics of patients included in the study

Признак Sign	Пациенты Patients
Пол, м/ж, <i>n</i> (%) Sex, m/f, <i>n</i> (%)	53/27 (66,3/33,8)
Возраст, лет, М (МКИ) Age, years, М (IQR)	52 (36-61)
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ) BMI, kg/m ² , М (IQR)	28,5 (24,5–31,3)
Этиология заболевания печени: Etiology of the liver disease:	
- НАЖБ, <i>n</i> (%)	40 (50)
- NAFLD, <i>n</i> (%)	
- АБП, <i>n</i> (%)	40 (50)
- ALD, <i>n</i> (%)	
Стадия заболевания печени: Stage of the liver disease:	
- Стеатоз/стеатогепатит, <i>n</i> (%)	67 (84)
- Steatosis / steatohepatitis, <i>n</i> (%)	
- Цирроз, <i>n</i> (%)	13 (16)
- Cirrhosis, <i>n</i> (%)	
Лейкоциты, тыс./мкл, М (МКИ) Leukocytes, thousand/mcl, М (IQR)	7,1 (5,6–8,7)
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	11 (9–14)
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,4 (3,5–5,4)
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	66,5 (43,2–105)
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	80,5 (64–109)
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	117,5 (89–156,7)
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	108 (91–134,6)
D-FIS, баллов, М (МКИ) D-FIS, points, М (IQR)	10 (6–14)
4DSQ:	
- Дистресс, баллов, М (МКИ) - Distress, points, М (IQR)	12 (8–18)
- Депрессия, баллов, М (МКИ) - Depression, points, М (IQR)	2 (1–4)
- Тревога, баллов, М (МКИ) - Anxiety, points, М (IQR)	6 (4–9)
- Соматизация, баллов, М (МКИ) - Somatisation, points, М (IQR)	8 (6–12)

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; D-FIS – Daily Fatigue Investigation Scale (шкала оценки усталости); 4DSQ – Four Dimensional Symptom Questionnaire (четырёхмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации); М – медиана; МКИ – межквартильный интервал.

Note. BMI is the body mass index; D-FIS – Daily Fatigue Investigation Scale (fatigue rating scale); 4DSQ – Four Dimensional Symptom Questionnaire (four-dimensional questionnaire of distress, depression, anxiety and somatisation); M is the median; IQR is the interquartile range.

Таблица 2. Сравнительный анализ основных клинических и лабораторных показателей в зависимости от этиологии заболевания

Table 2. Comparative analysis of the main clinical and laboratory indicators, depending on the etiology of the disease

Признак Sign	НАЖБ NAFLD	АБП ALD	Статистическая значимость, <i>p</i> Statistical significance, <i>p</i>
Пол, <i>n</i> (%) Sex, <i>n</i> (%)			
- мужской - male	23 (57)	30 (75)	0,098*
- женский - female	17 (43)	10 (25)	
Возраст, лет, М (МКИ) Age, years, M (IQR)	52 (34–66)	52 (43–60)	0,780**
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ) BMI, kg/m ² , M (IQR)	30,3 (28–34,5)	26,4 (22,9–28,9)	<0,001**
Стадия заболевания печени: Stage of the liver disease:			
- Стеатоз/стеатогепатит, <i>n</i> (%) - Steatosis / steatohepatitis, <i>n</i> (%)	37 (92,5)	30 (75)	0,034*
- Цирроз, <i>n</i> (%) - Cirrhosis, <i>n</i> (%)	3 (7,5)	10 (25)	
Лейкоциты, тыс/мкл, М (МКИ) Leukocytes, thousand/mcl, M (IQR)	7,6 (6,6–9,6)	6,5 (5,1–8,3)	0,028**
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, M (IQR)	10 (6–12)	12 (9–16)	0,003**
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, M (IQR)	4,4 (3,7–5,5)	4,3 (3,4–5,2)	0,509**
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, M (IQR)	105 (98–132)	43,5 (35–48)	<0,001**
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, M (IQR)	64,5 (56–77)	109 (85–145)	<0,001**
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, M (IQR)	100 (61–132)	129 (106–179)	<0,001**
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, M (IQR)	106 (91–136)	110 (88–131)	<0,535**
D-FIS, баллов, М (МКИ) D-FIS, points, M (IQR)	11 (6–13)	8 (7–15)	0,721**
4DSQ:			
- Дистресс, баллов, М (МКИ) - Distress, points, M (IQR)	16 (12–20)	8,5 (6–12)	<0,001**
- Депрессия, баллов, М (МКИ) - Depression, points, M (IQR)	2 (1–4)	2 (1–4)	0,208**
- Тревога, баллов, М (МКИ) - Anxiety, points, M (IQR)	5 (2–7)	7 (5–10)	0,005**
- Соматизация, баллов, М (МКИ) - Somatisation, points, M (IQR)	9 (7–12)	6 (4–10)	0,068**

Примечание. * – критерий χ^2 ; ** – критерий Манна – Уитни; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал.
Note. * – criterion χ^2 ; ** – The Mann – Whitney criterion; M is the median; IQR is the interquartile interval.

с циррозом печени была больше в группе АБП, медианы значений лейкоцитов, СОЭ, АСТ, ГГТП были достоверно выше в группе АБП, медиана АЛТ, напротив, была достоверно выше в группе НАЖБП.

Дистресс

Согласно опроснику 4DSQ (четырёхмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации) пациенты с НАЖБП достоверно чаще, чем пациенты с АБП, страдали от умеренно выраженного (клинически значимого) дистресса (стресс, отрицательно влияющий на физиологические функции организма) (>10 баллов): 33 пациента (82,5 %) и 12 пациентов (30 %) соответственно, $p < 0,001$ (критерий χ^2 , рис. 2).

Важно отметить, что пациенты с НАЖБП и умеренно выраженным дистрессом ($n = 33$) имели достоверно более высокие маркеры воспаления в сравнении с теми, у кого дистресс был слабее ($n = 7$): медиана лейкоцитов составила $8 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 6,8–9,8) и $4,78 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 5–11) соответственно, $p = 0,005$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана АЛТ составила 113 (МКИ 103–138) и 87 ед/л (МКИ 75–100) соответственно, $p = 0,002$ (критерий Краскела – Уоллиса). Среди пациентов с АБП выявлена аналогичная закономерность: умеренно выраженный дистресс сочетался с достоверно более высокими показателями – маркерами воспаления в сравнении с теми, кто у кого он был выражен слабее: медиана лейкоцитов составила $9 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ

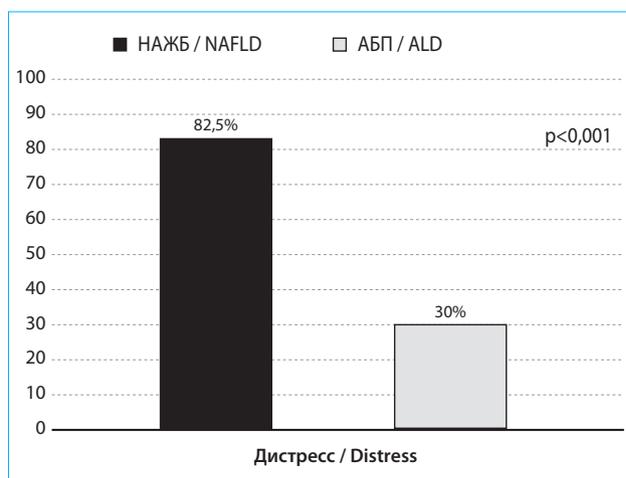


Рис. 2. Пациенты с НАЖБП и АБП с умеренно выраженным дистрессом (>10 баллов)

Fig. 2. Patients with NAFLD and ALD with a moderately pronounced distress (> 10 points)

6,6–11,2) и $5,6 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 4,6–7,1) соответственно, $p = 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана СОЭ – 17 (МКИ 11–24) и 12 мм/ч (МКИ 9–13,7) соответственно, $p = 0,011$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана СРБ – 6,9 (МКИ 5,1–8,7) и 3,6 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно, $p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса), медиана АСТ – 161 (МКИ 95–202) и 95 ед/л (МКИ 84–136) соответственно, $p = 0,012$ (критерий Краскела – Уоллиса).

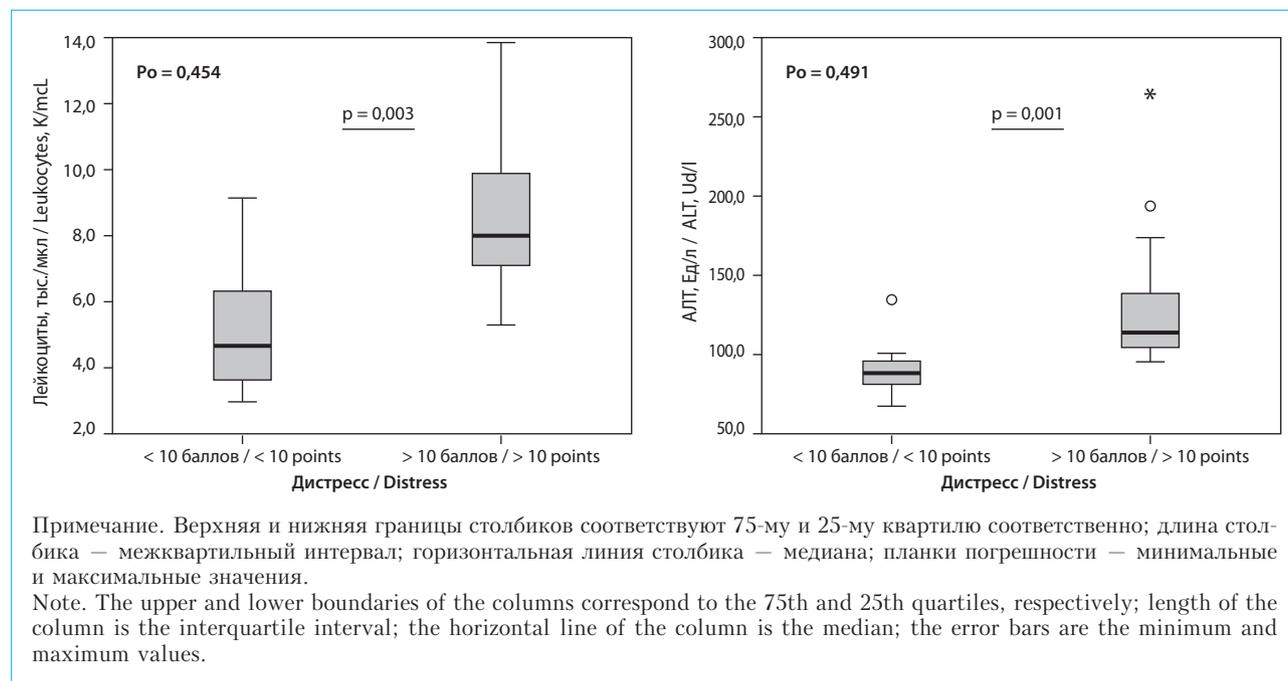


Рис. 3. Корреляция между уровнем лейкоцитов и АЛТ у пациентов с НАЖБ в зависимости от наличия или отсутствия умеренно выраженного дистресса

Fig. 3. Correlation between the levels of leukocytes and ALT in patients with NAFLD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced distress

Выявлена положительная корреляционная связь между умеренно выраженным дистрессом у пациентов с НАЖБ и значением лейкоцитов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r) = 0,454, p = 0,003), а также — уровнем АЛТ (r = 0,491, p = 0,001; рис. 3).

При проведении корреляционного анализа между основными лабораторными маркерами воспаления у пациентов с АБП и умеренно выраженным дистрессом также выявлена положительная корреляционная связь с уровнем лейкоцитов (r = 0,509, p = 0,001), СОЭ (r = 0,408, p = 0,009), СРБ (r = 0,739, p < 0,001) и АСТ (r = 0,402, p = 0,01; рис. 4).

Обобщая полученные результаты, можно заключить, что пациенты с НАЖБП испытывают

клинически значимый дистресс (>10 баллов) достоверно чаще, чем пациенты с АБП (82,5 и 30 % соответственно, p < 0,001, критерий χ^2). Умеренно выраженный дистресс сочетался с более высокими значениями лабораторных показателей — маркеров воспаления у всех пациентов. Кроме того, обнаружена положительная корреляционная связь умеренного выраженного дистресса с маркерами воспаления как при НАЖБП, так и при АБП.

Депрессия

Клинически значимый (умеренно выраженный) уровень депрессии согласно опроснику 4DSQ (>2 баллов) с одинаковой частотой встречался как при НАЖБП, так и при АБП: n = 18 (45 %) и n =

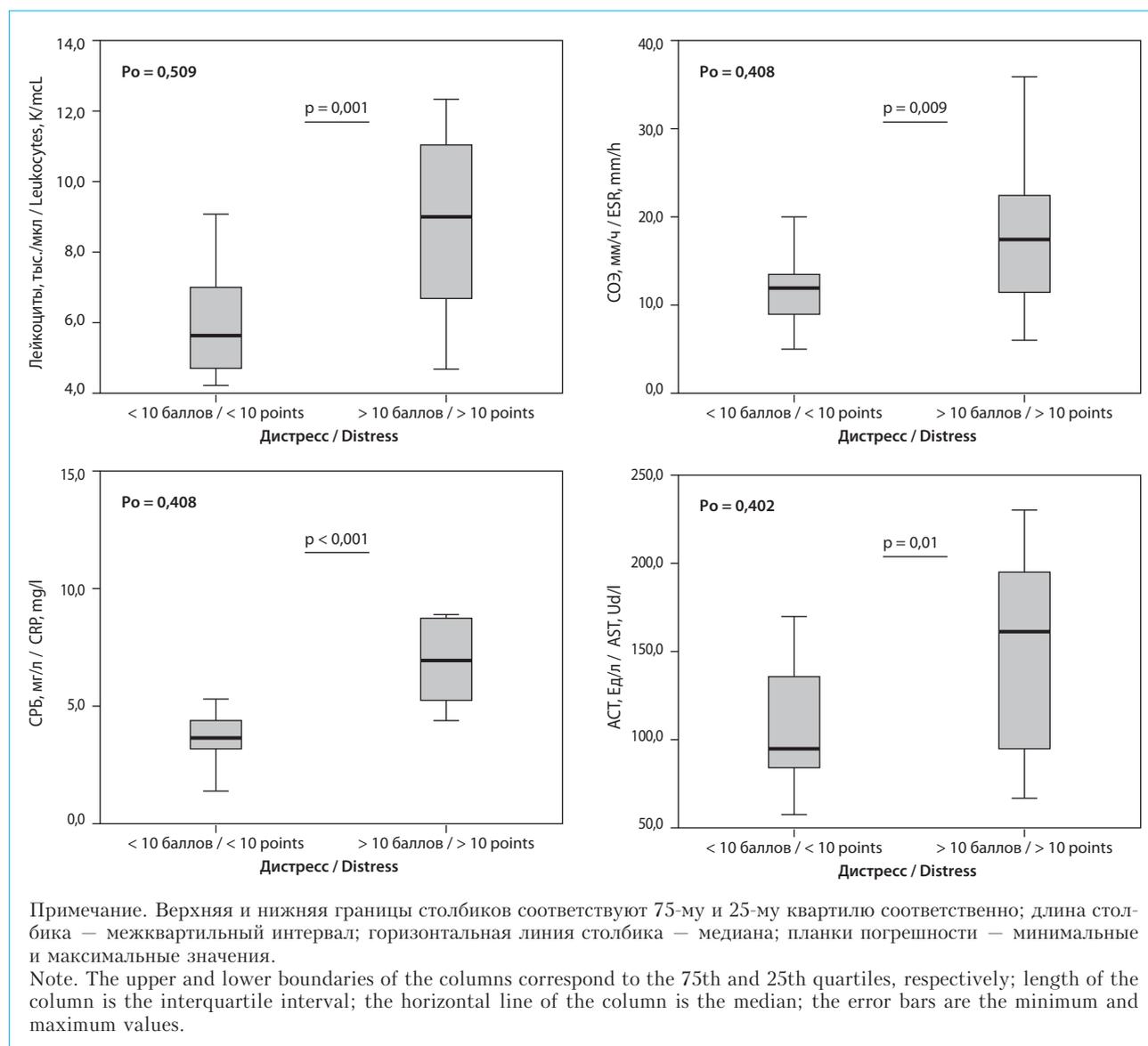


Рис. 4. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия умеренно выраженного дистресса

Fig. 4. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP and AST in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced distress

13 (32,5 %), $p < 0,251$ (критерий χ^2). Статистически значимой связи между умеренно выраженной депрессией и маркерами воспаления при НАЖБП не выявлено, в отличие от АБП, где у аналогичной категории пациентов достоверно выше был уровень лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ в сравнении с пациентами без клинически значимой депрессии.

Медиана лейкоцитов составила $7,8 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 6,5–11) и $5,6 \times 10^9/\text{л}$ (МКИ 4,6–7,3) соответственно, $p = 0,006$ (критерий Краскела – Уоллиса); медиана СОЭ составила 17 (МКИ 9,5–22,5) и 12 мм/ч (МКИ 9–14) соответственно, $p = 0,032$ (критерий Краскела – Уоллиса), медиана СРБ составила 6,8 (МКИ 4,7–8,7) и 3,7 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно,

$p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса), медиана АСТ составила 168 (МКИ 95–195) и 95 ед/л (МКИ 84–136) соответственно, $p = 0,004$ (критерий Краскела – Уоллиса), подробно лабораторные показатели отражены в Приложениях 6 и 7.

При проведении корреляционного анализа не выявлено статистически значимой корреляционной связи между депрессией у пациентов с НАЖБП и их лабораторными показателями – маркерами воспаления в отличие от пациентов с АБП, где депрессия положительно коррелировала с уровнем лейкоцитов ($r_0 = 0,444$, $p = 0,004$), СОЭ ($r_0 = 0,344$, $p = 0,030$), СРБ ($r_0 = 0,674$, $p < 0,001$) и АСТ ($r_0 = 0,461$, $p = 0,003$) (рис. 5).

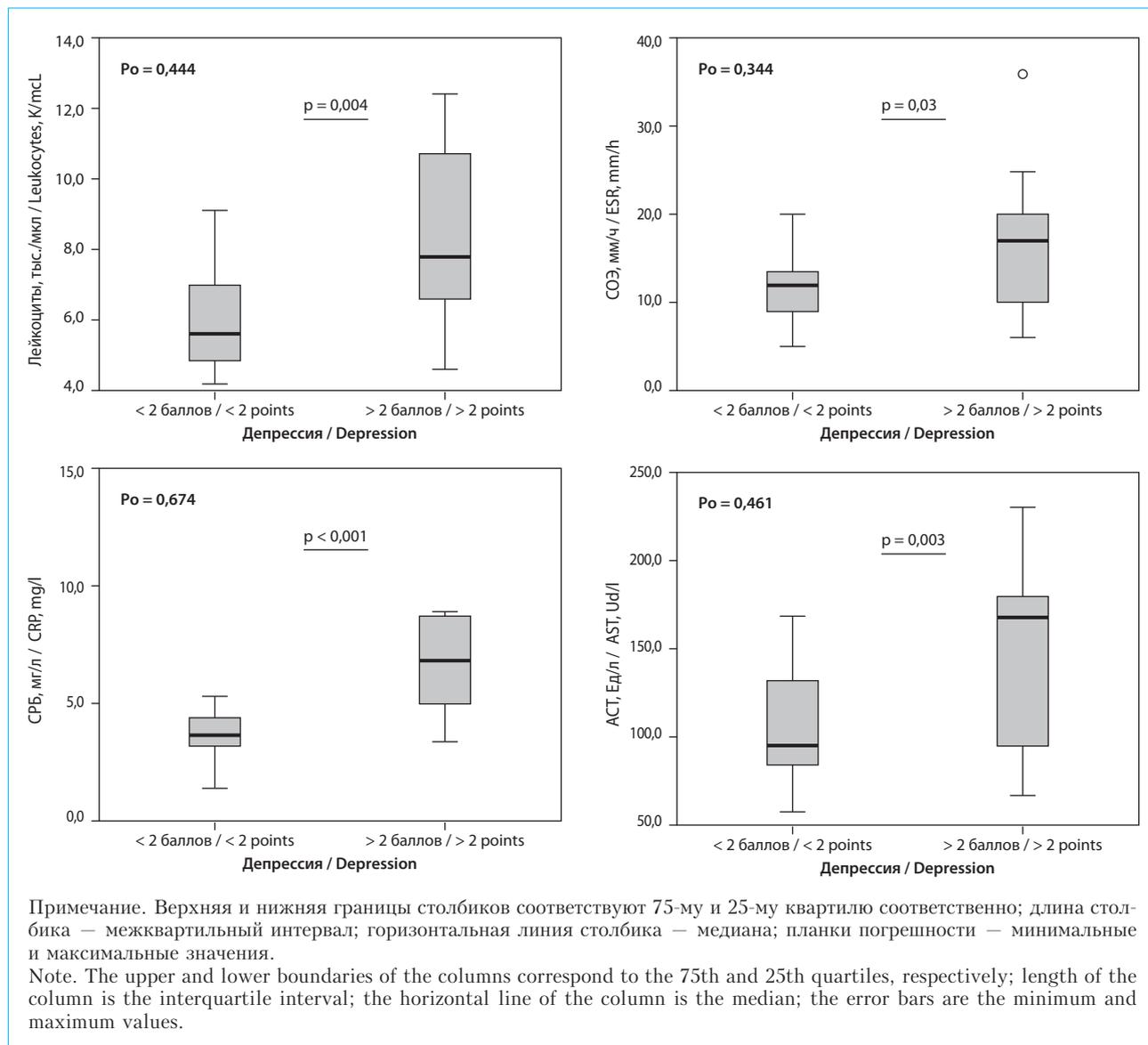


Рис. 5. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия депрессии

Fig. 5. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP and AST in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced depression

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что почти половина пациентов как с НАЖБП, так и с АБП страдает от клинически значимой депрессии (>2 баллов), которая статистически значимо ассоциируется с маркерами воспаления только у пациентов с АБП.

Тревога

Согласно опроснику 4DSQ пациенты с НАЖБП и АБП достоверно не отличались по частоте клинически значимой (умеренно выраженной) тревоги (>8 баллов): 9 пациентов (22,5 %) и 12 пациентов (30 %) соответственно, $p < 0,446$ (критерий χ^2) (рис. 6).

У пациентов с НАЖБП клинически значимый (умеренно выраженный) уровень тревоги (>8 баллов) достоверно ассоциировался только с таким маркером воспаления, как СОЭ, в сравнении с пациентами без клинически значимой тревоги (медиана 12 мм/ч, МКИ 10–14, и медиана 9 мм/ч, МКИ 5–11 соответственно), $p = 0,031$ (критерий Краскела – Уоллиса). При этом у пациентов с АБП клинически значимая тревога достоверно ассоциировалась с более высокими значениями лейкоцитов, СОЭ, СРБ и АСТ, т.е. всеми изучаемыми маркерами воспаления, в отличие от пациентов с более низким уровнем тревоги (подробно см. Приложения 8 и 9).

Медиана лейкоцитов у пациентов с АБП и клинически значимой тревогой составила $8,5 \times 10^9/\text{л}$, МКИ 6,5–11,2; без клинически значимой тревоги медиана лейкоцитов составила $5,9 \times 10^9/\text{л}$, МКИ 4,7–7,5, $p = 0,010$ (критерий Краскела – Уоллиса). Медиана СОЭ составила 17 (МКИ 11–24) и 12 мм/ч (МКИ 9–14) соответственно, $p = 0,011$ (критерий Краскела – Уоллиса). Медиана СРБ – 6,9 (МКИ 4,7–8,7) и 3,9 мг/л (МКИ 3,2–4,4) соответственно, $p < 0,001$ (критерий Краскела – Уоллиса). Медиана АСТ – 161 (МКИ 95–202) и 95 ед/л (84–136) соответственно, $p = 0,14$ (критерий Краскела – Уоллиса). Медиана

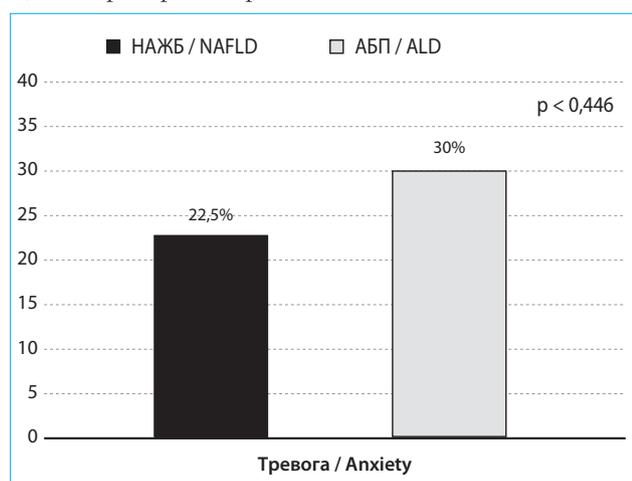


Рис. 6. Тревога у пациентов с НАЖБП и АБП

Fig. 6. Anxiety in patients with NAFLD and ALD

на ГГТ – 166 ед/л (МКИ 130–212) и 121 ед/л (МКИ 98–165) соответственно, $p = 0,45$ (критерий Краскела – Уоллиса).

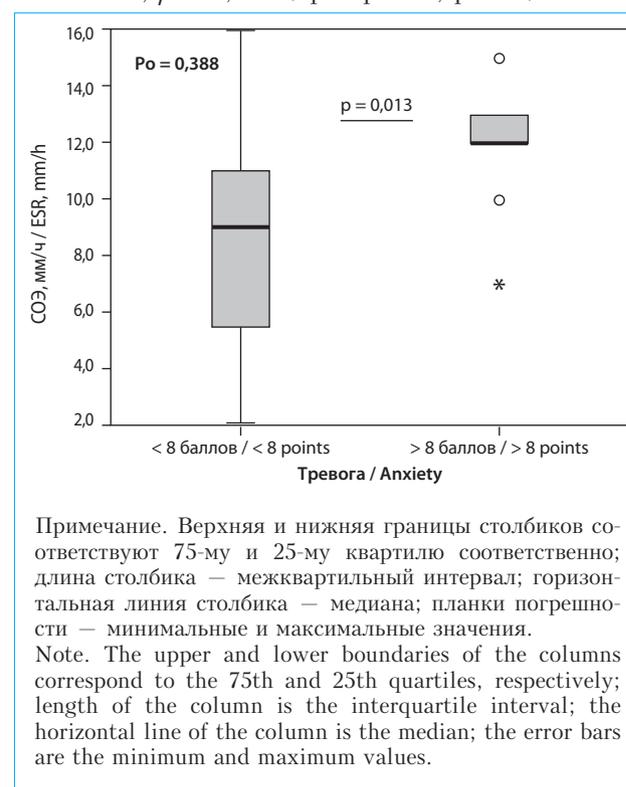
При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между наличием тревоги и уровнем СОЭ ($r = 0,388$, $p = 0,013$) у пациентов с НАЖБ (рис. 7).

При проведении корреляционного анализа между основными лабораторными показателями пациентов с АБП и наличием тревоги выявлены положительные корреляционные связи с уровнем лейкоцитов ($r = 0,412$, $p = 0,008$), СОЭ ($r = 0,408$, $p = 0,009$), СРБ ($r = 0,644$, $p < 0,001$), АСТ ($r = 0,393$, $p = 0,012$) и ГГТ ($r = 0,321$, $p = 0,043$; рис. 7).

Обобщая полученные результаты, можно сделать вывод о том, что согласно опроснику 4DSQ в среднем 1/3 пациентов как с НАЖБП, так и АБП страдает от умеренно выраженной тревоги, которая клинически значимо коррелирует с маркерами воспаления преимущественно у пациентов с алкогольной природой заболевания печени.

Соматизация

Клинически значимая или умеренно выраженная (>10 баллов) соматизация чаще (но статистически недостоверно) встречалась у пациентов с НАЖБ, чем с АБП: 18 (45 %) и 10 пациентов (25 %) соответственно, $p = 0,061$ (критерий χ^2 , рис. 9).



Примечание. Верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют 75-му и 25-му квартилю соответственно; длина столбика – межквартильный интервал; горизонтальная линия столбика – медиана; планки погрешности – минимальные и максимальные значения.

Note. The upper and lower boundaries of the columns correspond to the 75th and 25th quartiles, respectively; length of the column is the interquartile interval; the horizontal line of the column is the median; the error bars are the minimum and maximum values.

Рис. 7. Корреляция между уровнем СОЭ и наличием тревоги у пациентов с НАЖБ

Fig. 7. Correlation between the level of ESR and the presence of anxiety in patients with NAFLD

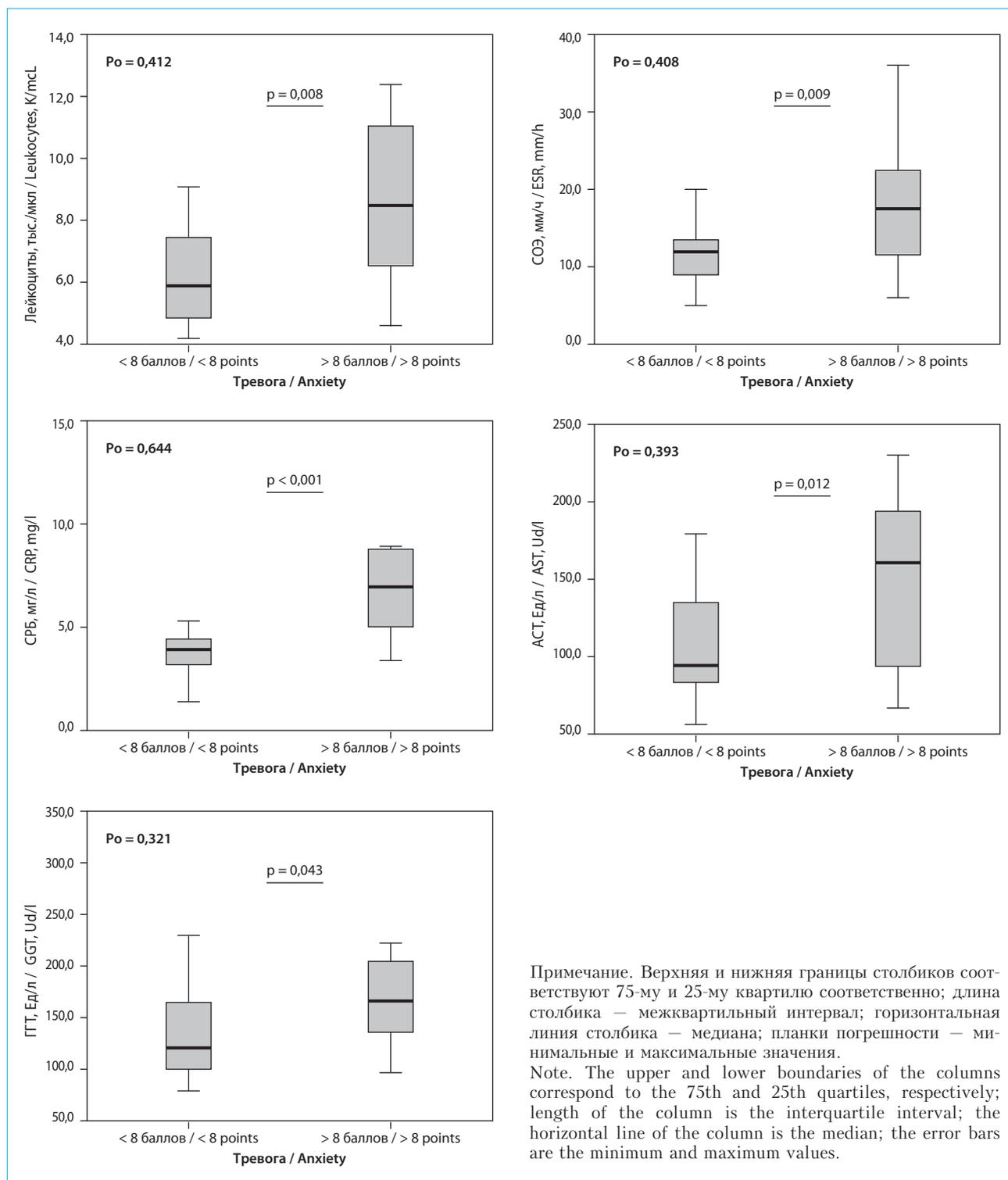


Рис. 8. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СОЭ, СРБ, АСТ и ГГТ у пациентов с АБП в зависимости от наличия или отсутствия тревоги

Fig. 8. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP, AST and GGT in patients with ALD, depending on the presence or absence of a moderately pronounced anxiety

У пациентов с НАЖБП соматизация ассоциировалась с такими маркерами воспаления, как лейкоциты и АЛТ ($p = 0,034$ и $p = 0,021$ соответственно, критерий Краскела — Уоллиса). Подробная характеристика лабораторных показателей представлена в Приложении 10. Аналогичные результаты получены для пациентов с АБП, у которых соматизация также ассоциировалась с маркерами воспаления в сравнении с теми, у кого соматизации не наблюдалось: достоверные отличия выявлены в значениях лейкоцитов ($p = 0,047$, критерий Краскела — Уоллиса), СРБ ($p < 0,022$, критерий Краскела — Уоллиса), АСТ ($p = 0,001$, критерий

Краскела — Уоллиса) и ГГТ ($p = 0,002$, критерий Краскела — Уоллиса) (подробно см. Приложение 11). Сильная соматизация не выявлена ни у одного пациента, включенного в исследование.

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная связь между соматизацией и маркерами воспаления при НАЖБП: уровнем лейкоцитов (коэффициент ранговой корреляции Спирмена ($r = 0,340$, $p = 0,032$)) и АЛТ ($r = 0,370$, $p = 0,019$; рис. 10). При АБП получена отрицательная корреляционная связь между соматизацией и такими маркерами воспаления, как лейкоциты ($r = -0,318$, $p = 0,046$), СРБ ($r = 0,366$, $p = 0,020$), АСТ ($r = -0,366$, $p < 0,001$) и ГГТ ($p = 0,001$; рис. 11).

Обобщая полученные результаты, следует отметить, что соматизация статистически недостоверно чаще наблюдается у пациентов с НАЖБП, ассоциируется и положительно коррелирует с такими маркерами воспаления, как лейкоциты и АЛТ. У пациентов с АБП соматизация встречается приблизительно у 1/4 части пациентов и ассоциируется с основными маркерами воспаления (лейкоциты, СРБ, АСТ и ГГТ), но при этом соматизация и маркеры воспаления коррелируют отрицательно.

Усталость

Все пациенты, включенные в исследование, жаловались на усталость. Для объективной оценки усталости использовалась шкала D-FIS. Медиана по шкале D-FIS составила 10 баллов для всех включенных в исследование пациентов (МКИ

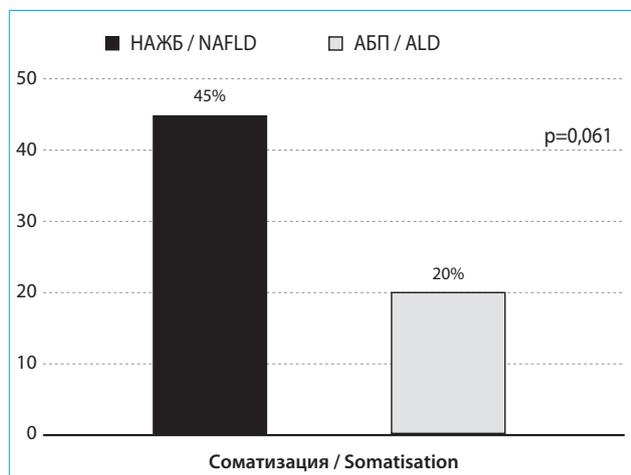


Рис. 9. Соматизация у пациентов с НАЖБ и АБП

Fig. 9. Somatisation in patients with NAFLD and ALD

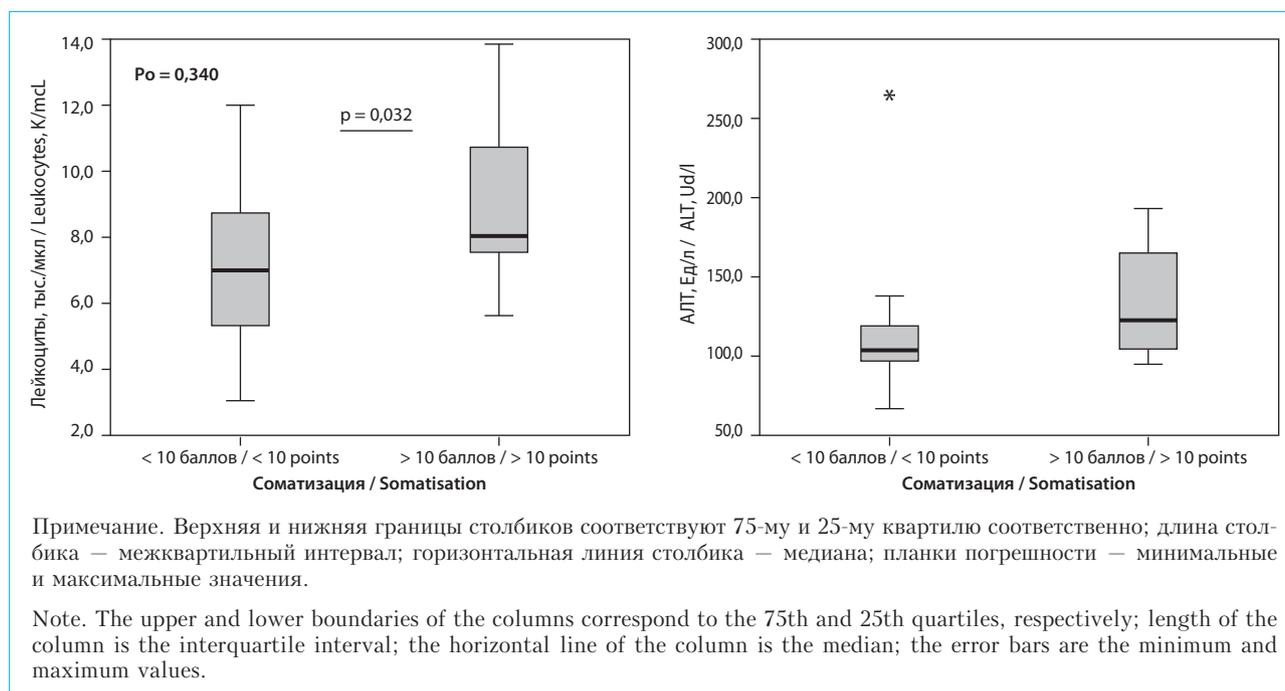


Рис. 10. Корреляция между уровнем лейкоцитов, АЛТ у пациентов с НАЖБ в зависимости от соматизации

Fig. 10. Correlation between the levels of leukocytes and ALT in patients with NAFLD, depending on somatisation

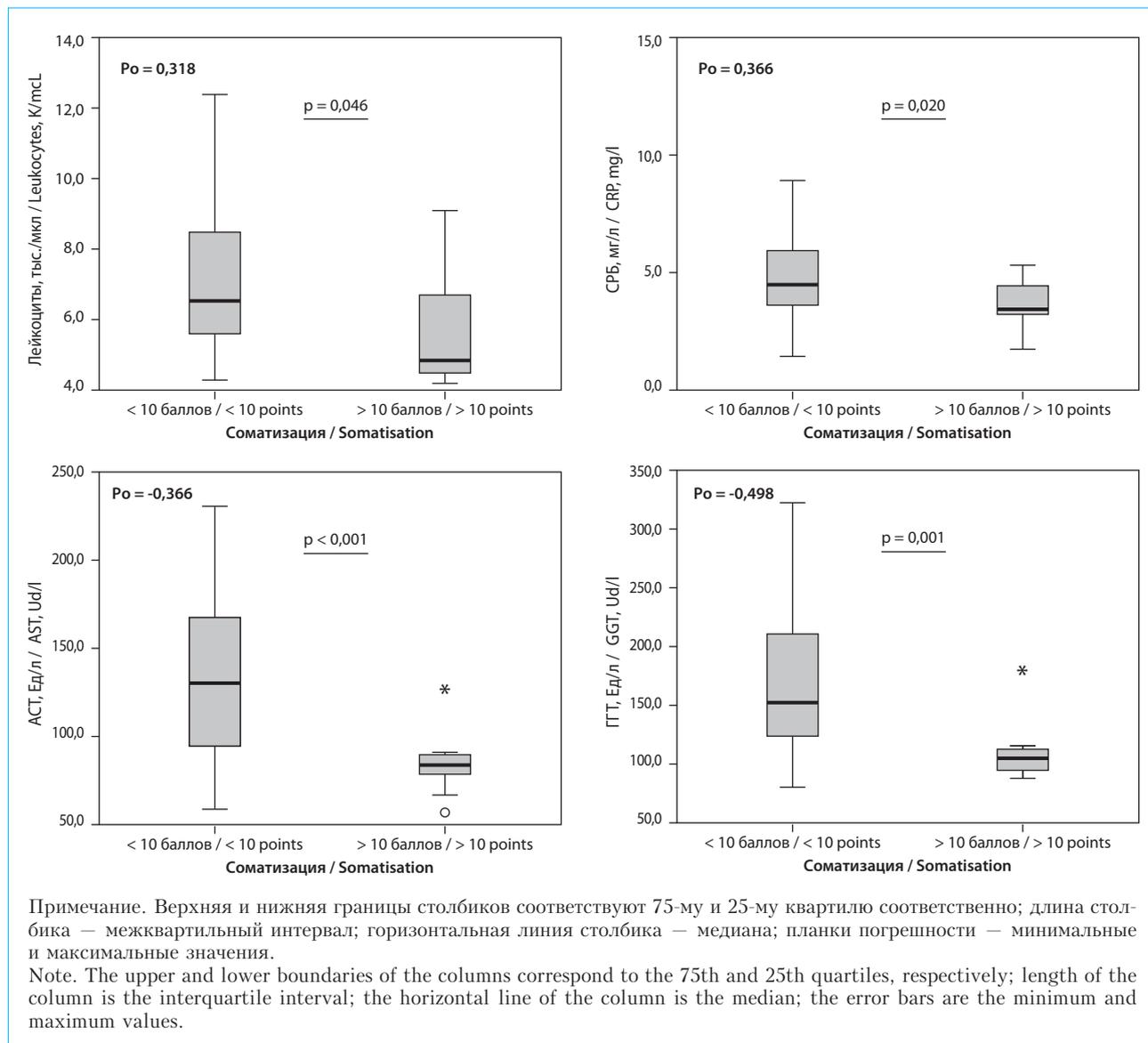


Рис. 11. Корреляция между уровнем лейкоцитов, СРБ, АСТ, ГГТ у пациентов с АБП в зависимости от соматизации

Fig. 11. Correlation between the levels of leukocytes, ESR, CRP, AST and GGT in patients with ALD, depending on somatization

6–11 баллов). Достоверных отличий степени выраженности усталости по шкале D-FIS среди пациентов с НАЖБП и АБП не наблюдалось: медианы составили 11 баллов (МКИ 6–13) и 8 баллов (МКИ 7–15) соответственно, $p = 0,721$ критерий χ^2 .

Положительная корреляция между шкалой D-FIS и маркерами воспаления (уровнем лейкоцитов ($r = 0,541$, $p < 0,001$), СРБ ($r = -0,641$, $p < 0,001$) и АСТ ($r = 0,409$, $p = 0,009$)) была выявлена только у пациентов с АБП.

При исследовании корреляции использованных в исследовании шкал между собой у всех включенных в исследование пациентов ($n = 80$) выявлены следующие статистически значимые ($p < 0,05$) закономерности: положительная корреляционная

связь между усталостью с одной стороны и дистрессом, депрессией, тревогой с другой стороны; между дистрессом и депрессией, тревогой; между депрессией и тревогой; между дистрессом и соматизацией (табл. 3).

У пациентов с НАЖБП обнаружена положительная корреляционная связь между дистрессом и депрессией, тревогой, соматизацией; между депрессией и соматизацией; между тревогой и соматизацией (табл. 4). У пациентов с АБП выявлена положительная корреляционная связь между усталостью и дистрессом, усталостью и депрессией, усталостью и тревогой, дистрессом и депрессией, дистрессом и тревогой, депрессией и тревогой (табл. 5).

Таблица 3. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у всех пациентов ($n = 80$)Table 3. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in all patients ($n = 80$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,404*	0,264*	0,323*	0,007
Дистресс Distress	0,404*	1,0	0,599*	0,373*	0,262*
Депрессия Depression	0,264*	0,599*	1,0	0,326*	0,151
Тревога Anxiety	0,323*	0,373*	0,326*	1,0	0,065
Соматизация Somatisation	0,007*	0,262*	0,151	0,065	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).Таблица 4. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у пациентов с НАЖБ ($n = 40$)Table 4. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in patients with NAFLD ($n = 40$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,193	-0,057	0,203	0,164
Дистресс Distress	0,193	1,0	0,416*	0,652*	0,489*
Депрессия Depression	-0,057*	0,416*	1,0	0,289	0,372*
Тревога Anxiety	0,203	0,652*	0,289	1,0	0,468*
Соматизация Somatisation	0,164	0,489*	0,372*	0,468*	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).Таблица 5. Корреляции между шкалами D-FIS и 4DSQ у пациентов с АБП ($n = 40$)Table 5. Correlation between the D-FIS and 4DSQ scales in patients with ALD ($n = 40$)

Шкалы Scales	D-FIS	Дистресс Distress	Депрессия Depression	Тревога Anxiety	Соматизация Somatisation
D-FIS	1,0	0,570*	0,563*	0,535*	-0,106
Дистресс Distress	0,570*	1,0	0,801*	0,653*	-0,054
Депрессия Depression	0,563*	0,801*	1,0	0,574*	-0,065
Тревога Anxiety	0,535*	0,653*	0,574*	1,0	-0,223
Соматизация Somatisation	-0,106	-0,054	-0,065	-0,223	1,0

* Статистически значимая корреляция ($p < 0,05$).* Statistically significant correlation ($p < 0.05$).

Психологический портрет пациента — участника наблюдательной программы

Анализ результатов тестирования участников наблюдательной программы с помощью шкал D-FIS и 4DSQ дает возможность охарактеризовать их психоэмоциональный статус. Все пациенты испытывают субъективное чувство страдания, что выражается в формировании астенического синдрома. Все ощущают усталость, которая в среднем выражена умеренно: медиана составляет 10 баллов, при этом нет достоверных различий по ощущению усталости между пациентами с НАЖБП и АБП.

Психоэмоциональный портрет пациента с НАЖБП согласно проведенному анализу можно описать следующим образом: все пациенты ощущают умеренно выраженную усталость (медиана 11 баллов), 3/4 пациентов (82,5 %) отмечает клинически значимый дистресс (>10 баллов). Дистресс положительно коррелирует с маркерами воспаления, что дает основания предполагать, что в его происхождение вносит вклад органическая составляющая заболевания. Половина пациентов страдает от клинически значимой депрессии (>2 баллов), 1/3 — от клинически значимой тревоги. При этом ни депрессия, ни тревога клинически значимо не коррелируют с маркерами системного воспаления. Половина пациентов (45 %) страдает от соматизации, которая коррелирует с такими маркерами воспаления, как уровень лейкоцитов и АЛТ. Все это вносит свой вклад в развитие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП, который имеет сложную природу и требует воздействия на его две составляющие: органическую и психоэмоциональную. Положительная корреляционная связь между дистрессом и депрессией, тревогой, соматизацией; между депрессией и соматизацией; между тревогой и соматизацией дает основания врачу тщательно изучать психоэмоциональные особенности таких пациентов, которые, несомненно, требуют коррекции.

Все пациенты с АБП испытывают умеренно выраженную усталость (медиана 8 баллов), которая статистически значимо не коррелирует с маркерами воспаления. Только 1/3 страдает от клинически значимого дистресса (30 %) и тревоги (30 %), у них выявлена положительная корреляционная связь с маркерами воспаления. Половина пациентов имеет умеренно выраженную депрессию (>2 баллов), которая, в отличие от пациентов с НАЖБП, статистически значимо коррелирует с маркерами воспаления. Соматизация встречается только у 1/4 части пациентов с АБП и отрицательно коррелирует с маркерами воспаления.

Таким образом, у пациентов с АБП психоэмоциональные нарушения в виде ощущения усталости, дистресса, депрессии и тревоги положительно коррелируют с маркерами воспаления, что дает основание предполагать, что органическая составляющая астенического синдрома у них имеет большее значение, чем психоэмоциональная. Соматизация

(уход в болезнь) у пациентов с АБП по результатам проведенного анализа относится к категории психоэмоционального расстройства и не связана с воспалительным процессом вследствие повреждения печени. При этом выявлена положительная корреляционная связь между усталостью и дистрессом, усталостью и депрессией, усталостью и тревогой, дистрессом и депрессией, дистрессом и тревогой, депрессией и тревогой. Все эти феномены коррелируют, как было указано выше, с маркерами воспаления, в отличие от соматизации, которая в данной части анализа также не показала своей самостоятельной роли. Описанные отклонения в психоэмоциональном статусе пациентов с АБП и их связь с воспалительным процессом необходимо учитывать в клинической практике.

Эффективность препарата «Максар»

Максар назначался пациентам в условиях клинической практики согласно инструкции в дозе 60 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 12 недель. Эффективность препарата оценивалась по динамике лабораторных показателей — маркеров воспаления согласно протоколу наблюдательной программы и по изменениям в их психоэмоциональном статусе, который оценивался посредством тестирования с применением вопросников D-FIS и 4DSQ. Результаты представлены в табл. 6 и 7.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что на фоне применения Максара у всех включенных в исследование пациентов ($n = 80$) статистически значимо снизились лабораторные показатели — маркеры воспаления и уменьшилось субъективное ощущение страдания, что выражается в уменьшении усталости, дистресса, депрессии, тревоги и соматизации. Аналогичные закономерности получены при анализе группы пациентов с НАЖБП (табл. 8 и 9, рис. 12) и АБП (табл. 10 и 11, рис. 13).

Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что Максар приводит к достоверному уменьшению маркеров воспаления (лейкоциты, СОЭ, СРБ, сывороточные трансаминазы) у включенных в программу пациентов как с НАЖБП, так и с АБП, и улучшает их общее самочувствие (приводит к уменьшению усталости, дистресса, депрессии, тревоги и соматизации). Поскольку выявлена статистически значимая связь описанных психоэмоциональных нарушений, которые можно объединить понятием астенического синдрома, с маркерами воспаления, то рационально предположить, что действие Максара частично опосредовано через противовоспалительный эффект.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В литературе нет данных о систематизированном описании психоэмоционального состояния пациентов с НАЖБП и АБП с применением опросни-

Таблица 6. Динамика лабораторных показателей на фоне 12-недельного курса Максара
Table 6. Dynamics of laboratory indicators during a 12-week course of MAXAR

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, М (IQR)	7,1 (5,6–8,7)	5,9 (5,1–7,1)	0,001*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	11 (9–14)	8 (4–11)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,4 (3,5–5,4)	3,3 (2,3–4,1)	<0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	66,5 (43,2–105)	33 (28–37)	<0,001*
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	80,5 (64–109)	33 (28–43)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	117,5 (89–156,7)	87 (48–112)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	108 (91–134,6)	117 (88–199)	0,022*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 7. Динамика баллов по шкалам D-FIS и 4DSQ на фоне приема Максара
Table 7. The dynamics of scores according to the D-FIS and 4DSQ scales under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
D-FIS, М (МКИ) D-FIS, М (IQR)	10 (6–14)	5 (3–7)	<0,001*
Дистресс, М (МКИ) Distress, М (IQR)	12 (8–18)	6 (4–9)	<0,001*
Депрессия, М (МКИ) Depression, М (IQR)	2 (1–4)	1 (0–2)	<0,001*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, М (IQR)	6 (4–9)	4 (2–6)	<0,001*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, М (IQR)	8 (6–12)	7 (5–10)	0,010*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 8. Динамика лабораторных показателей пациентов с НАЖБ (n = 40) на фоне приема Максара

Table 8. Dynamics of laboratory indicators in patients with NAFLD (n = 40) under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, М (IQR)	7,6 (6,6–9,6)	6,5 (5,2–7,7)	0,003*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	10 (6–12)	7 (2–9)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,4 (3,7–5,5)	3,8 (2,2–4,1)	0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	105 (98–132)	33 (27–39)	<0,001*

Продолжение таблицы 8

АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	64,5 (56–77)	31 (26–36)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	100 (61–132)	50 (40–106)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	106 (91–136)	89 (69–111)	0,022*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 9. Динамика баллов по шкалам D-FIS и 4DSQ на фоне приема Максара (НАЖБ = 40)
Table 9. Dynamics of scores according to the D-FIS and 4DSQ scales under MAXAR treatment (NAFLD=40)

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Дистресс, М (МКИ) Distress, М (IQR)	18 (13,5–20)	9 (6–9)	<0,001*
Депрессия, М (МКИ) Depression, М (IQR)	4 (3–8)	1 (0–2)	<0,001*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, М (IQR)	10 (9–12,5)	6 (1–6)	0,007*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, М (IQR)	12 (12–16)	6 (5–9)	<0,001*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

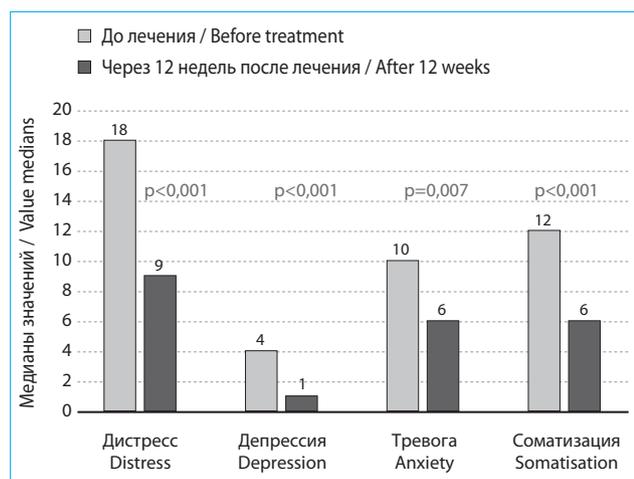


Рис. 12. Динамика баллов по шкале 4DSQ на фоне приема Максара у пациентов с НАЖБП (n = 40)

Fig. 12. The dynamics of scores according to the 4DSQ scale under MAXAR treatment in patients with NAFLD (n = 40)

ка 4DSQ. Преимущество опросника заключается в самой его истории. Четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) был разработан группой голландских ученых для разграничения неспецифического общего дистресса от депрессии, тревоги и соматизации и апробирован в условиях первичного звена здравоохранения [10]. Опросник состоит из 50 пунктов,

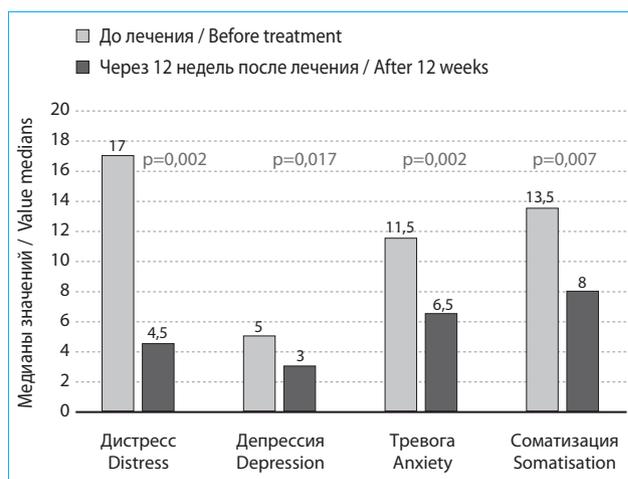


Рис. 13. Динамика баллов по шкалам 4DSQ на фоне приема Максара (АБП = 40)

Fig. 13. Dynamics of scores according to the 4DSQ scale under MAXAR treatment (ALD=40)

позволяющих оценивать выраженность симптомов в течение последних 7 дней по четырем доменам: дистресс, депрессия, тревога и соматизация. Для этого разработаны специальные шкалы (см. Приложение 2). Заполнение опросника требует 10 минут. Русскоязычная версия была валидизирована согласно существующим стандартам [7]. Данный опросник успешно используется в повседневной

Таблица 10. Динамика лабораторных показателей пациентов с АБП ($n = 40$) на фоне приема Максара

Table 10. Dynamics of laboratory indicators in patients with ALD ($n = 40$) under MAXAR treatment

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Лейкоциты, М (МКИ) Leukocytes, М (IQR)	6,5 (5,1–8,3)	5,6 (5–6,7)	0,065*
СОЭ, мм/ч, М (МКИ) ESR, mm/h, М (IQR)	12 (9–16)	10 (5–12)	<0,001*
СРБ, мг/л, М (МКИ) CRP, mg/l, М (IQR)	4,3 (3,4–5,2)	3,2 (2,7–4,2)	<0,001*
АЛТ, Ед/л, М (МКИ) ALT, Ud/l, М (IQR)	43,5 (35–48)	43 (35–48)	<0,001*
АСТ, Ед/л, М (МКИ) AST, Ud/l, М (IQR)	109 (85–145)	36 (32–44)	<0,001*
ГГТ, Ед/л, М (МКИ) GGT, Ud/l, М (IQR)	129 (106–179)	94 (80–120)	<0,001*
ЩФ, Ед/л, М (МКИ) ALP, Ud/l, М (IQR)	110 (88–131)	198 (165–226)	<0,001*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

Таблица 11. Эффективность применения препарата Максар у пациентов с АБП и клинически выраженными дистрессом (>10 баллов), депрессией (>2 баллов), тревогой (>8 баллов) и соматизацией (>10 баллов)

Table 11. Efficacy of MAXAR in patients with ALD and a clinically pronounced distress (> 10 points), depression (> 2 points), anxiety (> 8 points) and somatisation (> 10 points)

Показатели Indicators	До лечения Before treatment	Через 12 недель после лечения 12 weeks after treatment	Статистическая значимость (p) Statistical significance (p)
Дистресс, М (МКИ) Distress, М (IQR)	17 (12–22)	4,5 (4–7)	0,002*
Депрессия, М (МКИ) Depression, М (IQR)	5 (4–6,5)	3 (2,5–4)	0,017*
Тревога, М (МКИ) Anxiety, М (IQR)	11,5 (10–13)	6,5 (5–10)	0,002*
Соматизация, М (МКИ) Somatisation, М (IQR)	13,5 (12–16)	8 (7–11)	0,007*

* Критерий Уилкоксона.

* The Wilcoxon criterion.

клинической практике и дает врачу любой специальности возможность провести скрининг психоэмоциональных нарушений у своих пациентов. Этот аспект хорошо освещен у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), что легло в основу разработки специальных подходов для их ведения [11]. Пример с СРК хорошо демонстрирует тот факт, что психоэмоциональные нарушения могут влиять на качество жизни пациентов и эффективность лечения основного заболевания. Опыт применения скринингового вопросника 4DSQ российскими коллегами [7] показал, что приблизительно каждый пятый пациент (18,2 %) нуждается в направлении к психиатру, демонстрируя таким

образом необходимость в мультидисциплинарном подходе к соматическому больному.

Различные психоэмоциональные отклонения изучались у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП. В 2016 г. был опубликован систематический обзор В. Масавеи и соавт. [12], в котором оценивались эмоциональная, когнитивная и поведенческая сферы у пациентов с НАЖБП. В обзор были включены исследования на английском языке, представленные в международных базах цитирования за период с 2005 по 2015 г. Выявлено, что чаще всего у пациентов с НАЖБП встречаются депрессия и тревога, которые негативно влияют на процесс снижения веса тела и контроль над достигнутым

результатом, что необходимо для эффективного лечения НАЖБП. Аналогичные аспекты дискутируются в других работах, где констатируются часто встречающиеся расстройства поведения и психики у пациентов с ожирением (компульсивная еда, депрессия, тревога и т. д.), негативно сказывающиеся на результатах лечения НАЖБП. Существует и другой аспект проблемы — применение психотропных препаратов у данной категории пациентов, когда неалкогольный стеатогепатит вносит свой вклад в их фармакокинетику, а также возникает проблема гепатотоксичности [13]. Усталость у пациентов с НАЖБП дискутируется в ряде работ, она отрицательно влияет на качество жизни пациентов и не всегда коррелирует с воспалительной активностью заболевания [14]. Депрессия демонстрирует прямую корреляционную связь с такими факторами, как женский пол и злоупотребление алкоголем [15]. Помимо депрессии у пациентов с АБП описаны разнообразные отклонения в психическом статусе, такие как тревога, аффективные расстройства и шизофрения [9].

Небольшое количество исследований касается аспекта связи между психоэмоциональными нарушениями при НАЖБП и АБП и собственно поражением печени. В исследовании W. Tomero и соавт. [16] проанализирован вклад больших депрессивных расстройств в течение и ответ на лечение у 258 пациентов с гистологически доказанной НАЖБП, период наблюдения составил 48 недель. Среди них депрессия была диагностирована у 32 пациентов (12,5 %). Именно у этих пациентов были более высокие значения АЛТ, АСТ, ГГТП и ферритина, более тяжелые гистологические признаки стеатоза печени и активности гепатита в сравнении с теми, у кого депрессии не было. Эти пациенты хуже отвечали на стандартную терапию НАЖБП (в основном — модификацию образа жизни). Исследователи делают заключение о том, что пациенты с НАЖБП и большими депрессивными расстройствами имеют более тяжелое (лабораторно и гистологически доказанное) повреждение печени и резистентны к стандартной терапии. Соответственно, необходимы дальнейшие действия для адаптации таких пациентов к эффективным программам лечения заболеваний печени. В работе C Elliot и соавт. [17] показано, что у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП наблюдаются продолжительные по времени (период наблюдения в исследовании составил 3 года) трудности в выполнении повседневных обязанностей, наблюдается корреляция когнитивных нарушений с уровнями альбумина и билирубина.

80 пациентов — участников наблюдательной программы МАХАР (40 пациентов — с НАЖБП, 40 пациентов — с АБП, все — с компенсированной функцией печени) были подробно обследованы согласно разработанному дизайну. Помимо исследования их лабораторных показателей — маркеров

воспалительного процесса в печени им было предложено пройти тестирование для объективизации их психоэмоционального статуса. Для этого они заполняли шкалу оценки усталости (D-FIS) и четырехмерную шкалу оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ). Подобных работ в литературе не встречается. В результате выполненной наблюдательной программы получены интересные данные, которые позволили создать психоэмоциональный портрет пациента с НАЖБП и АБП. Согласно вопроснику 4DSQ дистресс коррелирует с уровнем лабораторных показателей — маркеров воспаления у всех участников. Для депрессии и тревоги при НАЖБП такой корреляции не выявлено. Напротив, при АБП все психоэмоциональные нарушения положительно коррелируют с маркерами воспаления, кроме соматизации. Наши данные согласуются с данными литературы, где изучалась связь депрессии и усталости с нарушением с функционального состояния печени [16, 17]. В итоге можно сделать вывод о том, что астенический синдром у пациентов как с НАЖБП, так и с АБП имеет сложное происхождение и связан как с воспалительным процессом в печени, так и с психоэмоциональными нарушениями. Это сделало рациональным изучение эффективности природного антиоксидантного препарата Максар в лечении данной популяции. Можно предположить, что Максар уменьшает астенический синдром за счет его антиоксидантного/противовоспалительного эффекта, преимущественно оказывая влияние на его соматическую составляющую. Профиль безопасности препарата Максар хороший, клинически значимых побочных явлений не зарегистрировано.

К ограничениям данной работы следует отнести отсутствие гистологического подтверждения диагноза, что не дает возможности без погрешностей выделить пациентов с неалкогольным стеатогепатитом из общей группы пациентов с НАЖБП. Практической необходимости в гистологической верификации АБП, за исключением определения степени выраженности фиброза, не было. С учетом данных ограничений из общей популяции пациентов — участников программы были выделены те, кто имел клинико-инструментальные признаки портальной гипертензии, то есть цирроза печени (16 %).

В заключение следует отметить, что пациенты с НАЖБП и АБП часто испытывают различные компоненты астенического синдрома (дистресс, депрессию, тревогу, соматизацию, усталость). Назначение препарата Максар сопровождается снижением лабораторных показателей воспаления и положительно влияет на составляющие астенического синдрома у пациентов с НАЖБП и АБП. На фоне применения препарата возникновения клинически значимых побочных эффектов не зафиксировано.

Литература / References

1. *Котова А., Маевская М., Ивашкин В.* Prevalence of Liver Disease in Russia's Largest City: A Population-based Study. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2014;2(5):99–102.
2. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2015;25(6):31–41 [*Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2015;25(6):31–41 (In Rus.)].
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2016;26(2):24–42 [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova Ye.N., Bueverov A.O., et al.* Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(2):24–42 (In Rus.)].
4. The management of non-alcoholic fatty liver disease, EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines, ILC 2016, Barcelona, Spain. <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines/detail/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-easl-easdeaso-clinical-practice-guidelines>.
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Максар® P N003294/01 от 27.10.2016 [Instruction for the medical use of the Maxar® preparation P N003294 / 01 dt. 27.10.2016 (In Rus.)].
6. *Fisk J.D., Doble S.E.* Construction and validation of a fatigue impact scale for daily administration (D-FIS). *Qual Life Res.* 2002;11(3):263–72.
7. *Яхно Н.Н., Смудевич А.Б., Терлуин Б., Рейхарт Д.В., Захарова Е.К., Андриященко А.В., Парфенов В.А., Замерград М.В., Ариаутов В.С.* Первичный скрининг пациентов, страдающих автономными (вегетативными) расстройствами в условиях повседневной амбулаторной неврологической практики РФ (СТАРТ 1): применение русскоязычной версии четырехмерного опросника симптомов дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ (The Four Dimensional Symptoms Questionnaire). *Журнал неврологии и психиатрии.* 2014;12:112–22 [*Yakhno N.N., Smulevich A.B., Terluin B., Reikhardt D.V., Zakharova E.K., Andryushchenko A.V., Parfenov V.A., Zamergrad M.V., Arnavtov V.S.* Primary screening of patients suffering from autonomic (vegetative) disorders in the context of everyday outpatient neurological practice in the Russian Federation (START 1): application of the Russian-language version of the 4DSQ (4 FourQ Symptoms Questionnaire). *Journal of Neurology and Psychiatry.* 2014;12:112–22 (In Rus.)].
8. *Ивашкин В.Т. (ред.)* Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Издательский дом «М-Вести», 2002 [*Ivashkin V.T. (ed.)* Diseases of the liver and bile ducts. A guide for doctors. 2nd ed. M.: Publishing house “M-Vesti”, 2002 (In Rus.)].
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. <http://www.easl.eu/medias/cpg/Alcoholic-LiverDisease/2018/English-report.pdf>.
10. *Terluin B., van Marwijk H.W., Adèr H.J., de Vet H.C., Penninx B.W., Hermens M.L., van Boeijen C.A., van Balkom A.J., van der Klink J.J., Stalman W.A.* The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. *BMC Psychiatry.* 2006;6:34.
11. *Морозова М.А., Рупчев Г.Е., Алексеев А.А., Бениашвили А.Г., Маевская М.В., Полуэктова Е.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т.* Дисфорический спектр эмоциональных расстройств у больных с синдромом раздраженного кишечника. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 [*Morozova M.A., Rupchev G.E., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Maevskaya M.V., Poluektova Ye.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T.* Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome Ross z gastroenterol gepatol koloproctol. 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 (In Rus.)].
12. *Macavei B., Baban A., Dumitrascu D.L.* Psychological factors associated with NAFLD/NASH: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(24):5081–97.
13. *Stewart K.E., Levenson J.L.* Psychological and Psychiatric Aspects of Treatment of Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16(3):615–29.
14. *Newton J.L., Jones D.E., Henderson E., Kane L., Wilton K., Burt A.D., Day C.P.* Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* 2008;57(6):807–13.
15. *Weinstein A.A., Kallman Price J., Stepanova M., Poms L.W., Fang Y., Moon J., Nader F., Younossi Z.M.* Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics.* 2011;52(2):127–32.
16. *Tomeno W., Kawashima K., Yoneda M., Saito S., Ogawa Y., Honda Y., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease comorbid with major depressive disorder: The pathological features and poor therapeutic efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(6):1009–14.
17. *Elliot C., Frith J., Day C.P., Jones D.E., Newton J.L.* Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2383–91.

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: liver.orc@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный специалист-гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Лунков Валерий Дмитриевич — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vdlunkov@gmail.com; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Крыжановский Сергей Петрович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач ФГБУЗ «Медицинское объединение Дальневосточного отделения Российской академии наук». Контактная информация: priemmodvoran@mail.ru; 690092, г. Владивосток, ул. Кирова, д. 95.

Пирогова Ирина Юрьевна — доктор медицинских наук, руководитель центра гастроэнтерологии и гепатологии ООО «МЦ «Лотос», заместитель главного врача ООО «МЦ «Лотос», доцент кафедры факультетской терапии ЮУГМУ. Контактная информация: irina_pirogova@inbox.ru; 454006, г. Челябинск, ул. Труда, д. 118-б.

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: chpavlov@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1.

Бениашвили Аллан Герович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: beniashvilia@yandex.ru; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Контактная информация: margmorozova@gmail.com; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34.

Information about the authors

Marina V. Mayevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: liver.orc@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Chief Expert-Gastroenterologist of the RF Ministry of Healthcare. ORCID: 0000-0002-6815-6015.

Valery D. Lunkov — Post-graduate researcher, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: vdlunkov@gmail.com; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Sergey P. Kryzhanovskiy — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief Physician, Medical Association of the Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: priemmodvoran@mail.ru; 690092, Vladivostok, Kirova str., 95.

Irina Yu. Pirogova — Dr. Sci. (Med.), Head of the *Lotos* Centre for Gastroenterology and Hepatology, Deputy Chief Physician of the *Lotos* Centre for Gastroenterology and Hepatology; Ass. Prof., Department of Faculty Therapy, South Ural State Medical University. Contact information: irina_pirogova@inbox.ru; 454006, Chelyabinsk, Truda str., 118-B.

Chavdar S. Pavlov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: chpavlov@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, building 1.

Allan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Center. Contact information: beniashvilia@yandex.ru; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Center. Contact information: margmorozova@gmail.com; 115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Поступила: 05.07.2018

Received: 05.07.2018