Эффективность физиологически активных нутриентов в лечении астенических расстройств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени

М.В. Маевская^{1,*}, М.А. Морозова², А.Г. Бенишвили², В.Д. Луньков¹, В.Т. Ивашкин¹

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

² ФГБНУ «Национальный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

В период после обострения хронических заболеваний печени у пациентов часто сохраняются общие симптомы (слабость или утомляемость, плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения — астенический синдром). Большой интерес в аспекте профилактики и лечения данной симптоматики в последние годы привлечен к нутрицевтическим продуктам, т.е. продуктам питания или обогащенным пищевым продуктам, оформленным в виде таблеток, саше и т. п.

Цель исследования: изучить эффективность нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Сمارт» в лечении астенического синдрома у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с компенсированной функцией и функциональными нарушениями желчного пузыря в период после обострения.

Материалы и методы. Включено 50 пациентов, выполнил программу 41 пациент. Нутрицевтический продукт (куркумин, пиперин, таншонион IIA, холин; стандартизован по куркумину и холину) назначали по 1 табл. 3 раза в день во время еды на 4 недели. Для объективизации общих симптомов использованы опросник D-FIS (Daily Fatigue Scale), четырехмерная шкала оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ), опросник оценки качества жизни SF-36.

Результаты. Через 4 недели курса нутрицевтического препарата «ГЕПАТО Смарт» отмечено статистически значимое снижение усталости по шкале D-FIS ($p = 0,003$), уровня дистресса, депрессии, тревоги и соматизации по опроснику 4DSQ ($p = 0,005$; $p = 0,006$; $p = 0,003$; $p = 0,003$ соответственно). Качество жизни пациентов по опроснику SF36 также улучшилось за счет как физического, так и психологического компонентов ($p = 0,003$). 16 пациентов продолжили прием препарата еще в течение 8 недель, чтобы сохранить достигнутый результат. В качестве дополнительного эффекта отмечено исчезновение боли в области правого подреберья в тех случаях, когда на момент включения в наблюдательную программу пациенты предъявляли эту жалобу. Профиль безопасности был хорошим, 1/3 пациентов отмечали появление изжоги, которая устранялась при приеме продукта вместе с едой.

Заключение. Нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями желчного пузыря приводит к улучшению общего состояния пациентов за счет достоверного уменьшения усталости и тревоги и повышает качество жизни за счет физического и психического компонентов здоровья.

Ключевые слова: хронические диффузные заболевания печени, астенический синдром, качество жизни, нутрицевтический продукт

Конфликт интересов: наблюдательная программа проведена при поддержке ООО «РМЛ-ИНВЕСТ».

Для цитирования: Маевская М.В., Морозова М.А., Бенишвили А.Г., Луньков В.Д., Ивашкин В.Т. Эффективность физиологически активных нутриентов в лечении астенических расстройств у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(4):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-50-59>

- Алкогольная нагрузка
- Регулярное нарушение диеты
- Избыточный вес
- Лекарственная нагрузка

Куркумин (из куркумы) — обладает антиоксидантным и противовоспалительным действием, гепатопротективными свойствами, благоприятно влияет на эмоциональный фон

Пиперин (из чёрного перца) — в 2000 раз повышает усвоение куркумина организмом, обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами

Таншинон Па (из шалфея многокорневого) — препятствует образованию фиброза печени, обладает антиоксидантным действием

Холин (холина битарtrat) — оказывает прокогнитивный эффект, улучшает функциональное состояние печени

По всем вопросам пишите нам на info@standartzdorovia.ru

www.standartzdorovia.ru

Efficacy of Physiologically Active nutrients in the Treatment of Asthenic Disorders in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases

Marina V. Mayevskaya^{1,*}, Margarita A. Morozova², Alan G. Beniashvili², Valery D. Lunkov¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Over the period after an exacerbation of chronic liver diseases, patients often retain common symptoms (weakness or fatigue, bad mood, sleep disorder, vegetative disorders — asthenic syndrome). In the context of prevention and treatment of these symptoms, such nutraceutical products as enriched foods in the form of tablets, sachets, etc, have been increasingly attracting research attention.

Aim. To study the efficacy of the “Hepato Smart” nutraceutical product for the treatment of asthenic syndrome in outpatients suffering from chronic diffuse liver diseases with compensated function and functional disorders of the gallbladder over the period after exacerbation.

Materials and methods. The study included 50 patients, with 41 of them having completed the program. The nutraceutical product (curcumin, piperine, tanshinone IIA, choline; standardized for curcumin and choline) was assigned 1 pill 3 times a day with meals for 4 weeks. To objectify common symptoms, we used a D-FIS questionnaire (Daily Fatigue Impact Scale), a 4DSQ Four-Dimensional Symptom Questionnaire for assessing distress, depression, anxiety and somatization, and a SF-36 questionnaire for assessing the quality of life.

Results. Following 4 weeks of the “Hepato Smart” course, a statistically significant decrease in fatigue was noted by D-FIS scores ($p = 0.003$), as well as a decrease in the level of distress, depression, anxiety and somatization by 4DSQ scores ($p = 0.005$; $p = 0.006$; $p = 0.003$; $p = 0.003$, respectively). The quality of patients’ life according to the SF36 questionnaire also improved due to both physical and psychological components ($p = 0.003$). 16 patients continued taking the preparation for another 8 weeks to maintain the achieved result. As an additional effect, the disappearance of pain in the right hypochondrium was noted in those cases when patients presented this complaint at the time of inclusion in the observation program. The safety profile was good, 1/3 of the patients noted the appearance of heart-burn, which was eliminated when taking the product with food.

Conclusion. The “Hepato Smart” nutraceutical product improves the general condition of patients with chronic diffuse liver diseases and functional disorders of the gallbladder due to a significant reduction in fatigue and anxiety. It also improves the quality of patients’ life due to the physical and mental components of health.

Keywords: chronic diffuse liver diseases, asthenic syndrome, quality of life, nutraceutical product

Conflict of interest: the observational program was conducted under the support of RML-INVEST, LLC.

For citation: Mayevskaya M.V., Morozova M.A., Beniashvili A.G., Lunkov V.D., Ivashkin V.T. Efficacy of Physiologically Active nutrients in the Treatment of Asthenic Disorders in Patients with Chronic Diffuse Liver Diseases. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(4):50–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-50-59>

Порядок ведения пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени в период обострения и/или декомпенсации хорошо отработан и отражен в российских и международных клинических рекомендациях, которые создаются с учетом этиологии патологического процесса, развития определенных осложнений и т. п. С рекомендациями по ведению пациентов с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени, осложнениями цирроза печени, хроническими вирусными гепатитами и другими можно ознакомиться на сайтах www.gastro-j.ru, www.rsls.ru. В период после обострения заболевания, когда пациента беспокоят симптомы общего характера, такие как слабость (утомляемость), плохое настроение, расстройство сна, вегетативные нарушения, которые укладываются в понятие «астенический синдром», тактика дальнейшего ведения не столь очевидна для врача, а объективная оценка астенического синдрома и способы его коррекции не систематизированы и не внедрены в широкую клиническую практику. В этот период болезни пациент, как правило, находится в амбулаторных условиях, что также обуславливает определенные особенности ведения.

Астенический синдром всегда нарушает качество жизни и опосредованно может приводить к рецидиву заболевания. Например, чтобы улучшить настроение и общее состояние, пациент с алкогольной болезнью печени в период выздоровления с намерением придерживаться строгой абстиненции может вернуться к приему алкоголя, что спровоцирует обострение заболевания печени, приведет к повторной госпитализации и увеличит бремя экономических затрат государства.

Оптимальной представляется ситуация, при которой амбулаторного пациента регулярно наблюдает врач, оказывая ему не только медицинскую помощь, но и психологическую поддержку. Астенический синдром также целесообразно держать в фокусе внимания. Как правило, при заболеваниях печени он имеет сложное происхождение и включает в себя как органическую (связанную с системным и локальным воспалением), так и функциональную (нарушение оси взаимодействия «печень-мозг») составляющие.

Для уменьшения астенического синдрома назначают общеукрепляющие меры (полноценный сон, прогулки, занятия фитнесом), а также медикаменты

с антиоксидантным/метаболическим действием (например максар, адеметионин и др.) [1–3].

Возможность назначения нутрицевтических продуктов для профилактики и лечения астенических симптомов привлекает большое внимание. Само слово «нутрицевтический» означает комбинацию двух слов: «питание» и «фармацевтика». Нутрицевтический продукт — это продукт питания или обогащенный пищевой продукт, оформленный в виде таблеток, саше и т. п., который не только дополняет диету, но также помогает в лечении или профилактике заболеваний [4]. Многие исследования привели к пониманию потенциальных механизмов действия фармацевтически активных компонентов, содержащихся в пище, способных улучшить здоровье и снизить риск патологических состояний при одновременном улучшении общего самочувствия. Тем не менее не хватает клинических данных с оценкой эффективности и безопасности нутрицевтических продуктов, четкого их определения и единых правил регистрации [5].

Все эти положения послужили основанием для изучения результатов применения в повседневной клинической практике нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт».

«ГЕПАТО Смарт» в своем составе имеет следующие ингредиенты: куркумин, пиперин, таншинон ПА, холин. Стандартизован по куркумину и холину [6]. Каждый ингредиент нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» имеет долгую и интересную историю применения человечеством. Куркумин обладает выраженным противовоспалительным действием. Антиоксидантные свойства куркумина многообразны: он связывает свободные радикалы и стимулирует синтез антиоксидантных ферментов. Куркумин благоприятно влияет на эмоциональное состояние, уменьшая тревогу и напряжение [7, 8]. Для повышения биологической доступности куркумина в состав «ГЕПАТО Смарт» входит пиперин. Сам пиперин улучшает всасывание многих веществ, в том числе и куркумина, в связи с чем его называют биологическим энхансером (усилителем). В присутствии пиперина доступность куркумина для организма увеличивается на 2000 % [9]. Таншинон Па (действующее начало *Salvia miltiorrhiza*, или красный шалфей) обладает антифибротическими и антиоксидантными свойствами, препятствуя формированию активных форм кислорода [10]. Холин входит в состав ацетилхолина — важнейшего химического агента, который осуществляет передачу электрических сигналов в нервной системе в целом и в мозге в частности. Холин улучшает способность к концентрации внимания, облегчает процессы извлечения из памяти нужной информации в нужное время, а также способствует процессам запоминания нового материала. Печень — это орган, в котором метаболические пути холина и других донаторов метильных групп (метилфолат, метионин и S-адметионин) наиболее активны, она очень

чувствительна к ограничению их поступления с пищей. Дефицит холина, поступающего с продуктами питания, влияет на сигнальные пути воспаления и способствует эпигенетическим изменениям, модулируя экспрессию генов, участвующих в регуляции стеатоза, фиброза и канцерогенеза [11].

Неинтервенционная наблюдательная программа «Изучение опыта применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» в рутинной практике врача у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с ее компенсированной функцией и функциональными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта/желчного пузыря на стадии реконвалесценции после обострения» была организована Российским обществом по изучению печени (РОПИП) в партнерстве с лабораторией психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

Цель: изучить эффективность нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» в лечении астенического синдрома у амбулаторных пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени с компенсированной функцией и функциональными нарушениями желчного пузыря в период после обострения.

Задачи:

1. Определить частоту астенического синдрома с применением следующих опросников:

- шкала оценки симптома усталости D-FIS [12];
- четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации 4DSQ [13, 14].

2. Определить качество жизни с применением шкалы оценки качества жизни SF-36 [15].

3. Изучить влияние нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарт» на проявления астенического синдрома и качество жизни у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени.

Дизайн программы представлен на рисунке 1.

Материалы и методы

В программу включены 50 пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями верхних отделов желудочно-кишечного тракта или желчного пузыря, амбулаторно наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Сеченовского университета при участии сотрудников лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Центр психического здоровья».

Клинический диагноз пациентам устанавливали на основании существующих рекомендаций. Нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» назначали пациентам с компенсированной функцией печени на амбулаторном этапе их лечения и наблюдения в режиме по 1 табл. 3 раза в день во время еды.

Для объективизации субъективных ощущений пациента (признаков астенического синдрома)

Рис.1. Дизайн наблюдательной программы

Fig. 1. Survey design

и оценки качества жизни использовали следующие опросники:

- шкала D-FIS (Daily Fatigue Scale) [12],
- четырехмерная шкала оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) [13, 14],
- шкала оценки качества жизни SF-36 [15].

Заполнение опросников выполняли врачи, которые не задавали наводящих вопросов, не делали подсказок. Через 4 недели после начала лечения в очной или дистанционной форме (посредством телефонного разговора) врач проводил повторную оценку субъективного состояния пациента с помощью данных опросников.

Для статистической обработки данных использовалась программа SPSS, версия 25.0. Анализ выборки на нормальность был проведен с использованием критерия Колмогорова — Смирнова, получено ненормальное распределение, в связи с чем для дальнейшего анализа использовали непараметрические статистические критерии. Номинальные переменные представлены в отчете в виде общего количества (n) и процентного соотношения (%) в группе/подгруппе. Количественные переменные представлены в виде медианы (M) и межквартильного интервала (МКИ) или значений минимума и максимума (мин.-макс.).

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика пациентов, включенных в программу. Из 50 включенных пациентов 46 завершили участие в исследовании согласно плану и вошли в окончательную статистическую обработку. Средний возраст пациентов составил 45 (42–55) лет, соотношение мужчин и женщин было 1,2:1. Большинство включенных пациентов наблюдались по поводу неалкогольной жировой болезни печени (18 человек), алкогольной болезни печени (7 человек), нарушения сократительной функции желчного пузыря (9 че-

ловек) и цирроза печени (класс А по Child-Pugh) (5 человек).

19 пациентов (46,3 %) получали медикаментозную терапию. Чаще всего это были препараты урсодезоксихолевой кислоты и ингибиторы протонной помпы (12,1 и 12,1 % соответственно), по показаниям — гипотензивные средства (селективные бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензопревращающего фермента и ангиотензиновых рецепторов, метформин).

Анализ исходных данных, которые описывают субъективные ощущения пациентов, включенных в программу, свидетельствует о том, что все они предъявляли различные жалобы. Медиана ощущения слабости по шкале D-FIS составила 9 (МКИ: 7–11). Особенность шкалы D-FIS в том, что здоровый человек отрицательно отвечает на ее вопросы, поскольку она предоставляет возможность различить ощущение физиологической усталости после напряженного дня от болезненного ощущения слабости. По окончании четырехнедельного курса «ГЕПАТО Смарт» слабость у пациентов статистически значимо уменьшилась ($p = 0,003$).

Опросник 4DSQ позволяет детализировать жалобы пациента и выявить дистресс (стресс, который оказывает негативное влияние на организм), депрессию (часто сочетается с хроническими заболеваниями в целом и с заболеваниями печени и билиарного тракта в частности), тревогу и соматизацию (уход в болезнь или подмену психологического страдания физическими негативными ощущениями).

Согласно полученным результатам тестирования с опросником 4DSQ все пациенты испытывали дистресс, его медиана составила 9 (МКИ: 6–14) баллов. О клинически значимом дистрессе можно говорить в ситуациях, когда пациент набирает 10 баллов и более. Средняя величина в изучаемой нами группе близка к этому значению, при этом верхняя граница МКИ составляла 14 (часть пациентов испытывала выраженный дистресс).

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в наблюдательную программу ($n = 46$)
 Table 1. The characteristics of patients included in the survey ($n = 46$)

Параметр Parameter	Характеристика Characteristic
Пол, м/ж: соотношение Sex, m/f: ratio	1,2:1
Возраст, лет: Ме (МКИ) Age, years: Me (IQR)	45 (42–55)
Нозологическая форма Nosological form	
Неалкогольная жировая болезнь печени (стеатоз печени) Non-alcoholic fatty liver disease (hepatic steatosis)	18
Неалкогольная жировая болезнь печени в сочетании с хроническим гепатитом С, успешно леченным безинтерфероновой комбинированной противовирусной схемой Non-alcoholic fatty liver disease combined with chronic hepatitis C, successfully treated with combined antiviral scheme without interferon	1
Алкогольная болезнь печени (стеатоз и стеатогепатит без признаков нарушения функции печени) Alcoholic fatty liver disease (steatosis and steatohepatitis without the signs of liver function violation)	7
Цирроз печени компенсированный (класс А по Child-Pugh) Compensated hepatic cirrhosis (Child-Pugh class A)	5
- алкогольный - alcoholic	2
- алкогольно-вирусный (вирус гепатита С) - alcoholic-viral (hepatitis C virus)	1
- криптогенный - cryptogenic	1
- вирусный (вирусы В и Дельта, отсутствие репликации) в сочетании с врожденной мальформацией воротной вены и наложением портокавального шунта - viral (B and Delta viruses, no replication) combined with congenital malformation of the portal vein and portacaval shunting	1
ЖКБ: билиарный сладж Gallstone disease: biliary sludge	1
Нарушение сократительной функции желчного пузыря Impaired gallbladder contractile function	9
Сопутствующая терапия ($n, \%$) Concomitant therapy ($n, \%$)	19 (46,3)
УДХК UDCA	5 (12,1)
Селективные бета-адреноблокаторы Selective beta blockers	2 (4,8)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента Angiotensin-converting-enzyme inhibitor	2 (4,8)
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов Angiotensin receptor blockers	3 (7,3)
Метформин Metformin	2 (4,8)
Ингибиторы протонной помпы Proton pump inhibitors	5 (12,1 %)
Шкала DFIS, Ме (МКИ) D-FIS scores, Me (IQR)	9 (7–11)
4 DSQ: Ме (МКИ) 4 DSQ: Me (IQR)	
- Дистресс - Distress	9 (6–14)
- Депрессия - Depression	2 (1–2)
- Тревога - Anxiety	6 (4–8)
- Соматизация - Somatization	11 (9–15)

Продолжение таблицы 1

Параметр Parameter	Характеристика Characteristic
SF-36: Me (МКИ)	32,86 (30,12–36,40)
SF-36: Me (IQR)	
- Физический компонент здоровья	
- Physical health	
- Психологический компонент здоровья	41,24 (39,18–42,82)
- Mental health	

Примечание: Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал, n — абсолютное количество, м — мужчины, ж — женщины.

Note: Me — median, IQR — Interquartile Range, n — absolute number, m — male, f — female.

Через месяц лечения медиана дистресса уменьшилась до 4 баллов, а значения МКИ перестали выходить за границы 10 и составили 1–8 баллов. Эта разница оказалась статистически значимой ($p = 0,005$). Депрессия наблюдалась у трети включенных в исследование пациентов и была выражена незначительно, медиана составила 2 балла, МКИ 1–2. Этот показатель согласно 4DSQ находится на границе клинически значимого: депрессия расценивается как клинически значимая, если пациент набирает более 2 баллов. Через месяц приема «ГЕПАТО Смарта» медиана для депрессии составила 0, результат клинически значим. Хороший эффект получен при анализе результата воздействия нутрицевтического продукта на такие составляющие 4DSQ, как тревога и соматизация: медиана 6 и 11 соответственно в начале программы; 2 и 5 соответственно через 4 недели лечения, $p = 0,020$ и 0,026 соответственно.

Качество жизни пациентов улучшилось через 4 недели лечения «ГЕПАТО Смарта» со-

гласно опроснику SF36 как по физическому, так и по психологическому компоненту. Исходно медиана физического компонента составила 32,86 (МКИ: 30,12–36,40), через 4 недели лечения — 39,73 (МКИ: 35,21–43,61), $p = 0,003$; для психологического компонента исходно медиана составила 41,24 (МКИ: 39,18–42,82), после лечения — 51,36 (48,88–53,94), $p = 0,003$ (таблица 2).

Таким образом, применение нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарта» в течение 4 недель по 1 табл. 3 раза в день во время еды приводит к уменьшению астенического синдрома благодаря значимому уменьшению слабости (усталости), дистресса, депрессии, тревоги и соматизации, а также к улучшению качества жизни согласно результатам тестирования по опроснику SF36.

В рамках расширения наблюдательной программы мы проанализировали результаты применения «ГЕПАТО Смарта» через 8 и 12 недель у 16 пациентов, которые решили продолжить прием продукта

Таблица 2. Результаты применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Смарта» в течение 4 недель ($n = 46$)

Table 2. The results of “Hepato Smart” nutraceutical product application during 4 weeks ($n = 46$)

Показатель Indicator	До начала лечения Before treatment	4 недели 4 weeks	Значение p p value
D-FIS	9 (7–11)	3 (2–5)	0,003
4DSQ:			
- Дистресс, М (МКИ)	9 (6–14)	4 (1–8)	0,005
- Distress, Me (IQR)			
- Депрессия, М (МКИ)	2 (1–2)	0 (0–1)	0,006
- Depression, Me (IQR)			
- Тревога, М (МКИ)	6 (4–8)	2 (0–4)	0,003
- Anxiety, Me (IQR)			
- Соматизация, М (МКИ)	11 (9–15)	5 (1–8)	0,003
- Somatization, Me (IQR)			
SF-36:			
- Физический компонент здоровья, М (МКИ)	32,86 (30,12–36,40)	39,73 (35,21–43,61)	0,003
- Physical health			
- Психологический компонент здоровья, М (МКИ)	41,24 (39,18–42,82)	51,36 (48,88–53,94)	0,003
- Mental health			

Примечание: Me — медиана, МКИ — межквартильный интервал, n — абсолютное количество, критерий Краскела — Уоллиса.

Note: Me — median, IQR — Interquartile Range, n — absolute number, Kruskal–Wallis test.

Таблица 3. Результаты применения нутрицевтического продукта «ГЕПАТО Сمارт» в интервалах 0–4, 4–8, 8–12 недель лечения

Table 3. The results of “Hepato Smart” nutraceutical product application during 0–4, 4–8, 8–12 weeks

D-FIS 0–4 нед (<i>n</i> = 41) D-FIS 0–4 weeks (<i>n</i> = 41) <i>p</i> = 0,003	D-FIS 4–8 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 4–8 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,140	D-FIS 8–12 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 8–12 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,077	D-FIS 0–12 нед (<i>n</i> = 16) D-FIS 0–12 weeks (<i>n</i> = 16) <i>p</i> = 0,003
Дистресс 1–4 нед Distress 1–4 weeks <i>p</i> = 0,005	Дистресс 4–8 нед Distress 4–8 weeks <i>p</i> = 0,010	Дистресс 8–12 нед Distress 8–12 weeks <i>p</i> = 0,180	Дистресс 0–12 нед Distress 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
Депрессия 1–4 нед Depression 1–4 weeks <i>p</i> = 0,006	Депрессия 4–8 нед Depression 4–8 weeks <i>p</i> = 0,083	Депрессия 8–12 нед Depression 8–12 weeks <i>p</i> = 1,0	Депрессия 0–12 нед Depression 0–12 weeks <i>p</i> = 0,006
Тревога 1–4 нед Anxiety 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	Тревога 4–8 нед Anxiety 4–8 weeks <i>p</i> = 0,020	Тревога 8–12 нед Anxiety 8–12 weeks <i>p</i> = 0,063	Тревога 0–12 нед Anxiety 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
Соматизация 1–4 нед Somatization 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	Соматизация 4–8 нед Somatization 4–8 weeks <i>p</i> = 0,026	Соматизация 8–12 нед Somatization 8–12 weeks <i>p</i> = 0,038	Соматизация 0–12 нед Somatization 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
SF36: ФКЗ 1–4 нед SF36:PH 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 4–8 нед SF36:PH 4–8 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 8–12 нед SF36:PH 8–12 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ФКЗ 0–12 нед SF36:PH 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003
SF36: ПКЗ 1–4 нед SF36:MH 1–4 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 4–8 нед SF36:MH 4–8 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 8–12 нед SF36:MH 8–12 weeks <i>p</i> = 0,003	SF36: ПКЗ 0–12 нед SF36:MH 0–12 weeks <i>p</i> = 0,003

Примечание: ФКЗ — физический компонент здоровья, ПКЗ — психологический компонент здоровья.

Note: PH — Physical health, MH — Mental health.

в связи с его хорошим субъективным эффектом (таблица 3).

Полученные результаты показали, что клинический эффект «ГЕПАТО Смарт» достигается к 4-й неделе применения и поддерживается в дальнейшем на фоне продолжения его приема, что обеспечивает пациентам хорошее качество жизни. В дополнение к этим результатам следует отметить, что все пациенты отмечали уменьшение или исчезновение боли в верхних отделах живота и/или правом подреберье на фоне приема нутрицевтического продукта. В задачи наблюдательной программы не входила систематизированная оценка этого симптома.

Профиль безопасности был хорошим, 1/3 пациентов отмечала появление изжоги, которая устранялась при приеме продукта вместе с едой. Один пациент из-за изжоги вышел из программы. Восемь пациентов были не доступны для контрольного опроса через 4 недели участия в программе и исключены из анализа данных.

Обсуждение полученных результатов

В течение последних лет увеличилась продолжительность жизни людей, обозначились новые медицинские проблемы. Одна из них — это более высокие требования к качеству жизни, которое тесно связано с общими симптомами, часть которых можно объединить термином «астенический синдром». Мы понимаем этот термин как совокупность

симптомов общего характера: слабость (усталость), расстройства настроения (тревога, депрессия, нарушения сна), дистресс. В гастроэнтерологии астенический синдром подробно исследован при синдроме раздраженного кишечника, показано как существенно психоэмоциональный статус влияет на течение заболевания, что требует коррекции ведения таких пациентов [16].

Для объективной оценки общих симптомов или компонентов астенического синдрома применяются различные опросники. Шкала D-FIS проста в использовании и позволяет оценивать степень выраженности слабости (усталости) в течение каждого дня, дает исходное описание симптома и эффективно оценивает результаты воздействия на него. Четырехмерный опросник дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (4DSQ) был разработан группой голландских ученых для разграничения этих состояний и апробирован в условиях первичного звена здравоохранения. Опросник состоит из 50 пунктов, позволяющих оценивать выраженность симптомов в течение последних 7 дней по четырем доменам: дистресс, депрессия, тревога и соматизация. Заполнение опросника требует всего 10 минут [13]. Данный опросник дает врачу любой специальности возможность провести скрининг психоэмоциональных нарушений у своих пациентов и оптимизировать оказываемые им меры помощи. Русскоязычная версия была валидизирована согласно существующим стандартам [14].

Шкала D-FIS и опросник 4DSQ представляют нам более информативными в оценке астенического синдрома у пациентов с хроническими заболеваниями в сравнении с визуально-аналоговыми шкалами, которые применялись в большом количестве исследований по оценке усталости (слабости) и эффективности мер воздействия на нее при хронических диффузных заболеваниях печени [2, 3]. Именно их применение мы оцениваем как наиболее обоснованное у участников наблюдательной программы.

На амбулаторном этапе после обострения хронического заболевания пациент нуждается в продолжении медицинского наблюдения, психологической поддержке и адаптации к обычной жизни. В этом периоде хронического заболевания на первый план клинической картины выходят неспецифические процессы, свидетельствующие о физиологическом дисбалансе, требующим восстановительного лечения, которое принципиально отличается от терапевтических стратегий в остром периоде болезни. Основное отличие в отсутствии четкой мишени в виде явного повреждения органа или системы. В эту фазу заболевания нужна помощь организму в целом, восстановление ресурсов компенсации и адаптации. Реабилитационные мероприятия можно поделить на поведенческие (образ жизни) и терапевтические (питание, нутрицевтические продукты). В этом аспекте применение стандартизованных нутрицевтических продуктов становится особенно актуальным, по сути их можно отнести к категории активных ингредиентов пищи. Целью восстановительной терапии, как уже было сказано, служит коррекция базовых физиологических процессов, например восстановление баланса оксидант-антиоксидантной системы, уменьшение системного воспаления, укрепление иммунной системы, что в клинической картине проявляет себя снижением выраженности таких симптомов, как общая слабость (усталость), снижение работоспособности, неустойчивое настроение, низкая стрессоустойчивость.

Таким образом, терапия в реабилитационном периоде предполагает воздействие на несколько мишеней и требует веществ, обладающих плеiotропным действием. Примером такого продукта служит «ГЕПАТО Сمارт». В его составе присутствуют куркума и черный перец. Издавна специи применяются не только для обогащения вкусовых качеств приготовленных блюд, их целебные свойства общеизвестны. В частности, куркума (куркумин) обладает сильными антиоксидантными свойствами, обеспечивает защиту ДНК и матричной РНК от повреждения свободными радикалами, ингибирует провоспалительные цитокины, активирует глутатионтрансферазу [17, 18]. Черный перец (пиперин) служит природным биологическим эн-

хансером, он способен усиливать позитивные эффекты куркумина и других соединений. Сам пиперин показал в эксперименте свою антиоксидантную активность [19]. Отдельную роль в композиции играет холин, или витамин В₄, — предшественник ацетилхолина, одного из основных нейромедиаторов, обеспечивающих нашу эффективную когнитивную функцию — интерес к жизни и познанию. Шалфей (таншинон ПА) подавляет синтез оксида азота и стимулирует экспрессию индуцибельной синтазы оксида азота [20], снижает продукцию свободных радикалов и активного кислорода [21]. Состав «ГЕПАТО Смарт» предполагает у него системный антиоксидантный эффект. Опосредовано этот эффект может реализоваться через улучшение общего самочувствия — уменьшение астенического синдрома. В нашей работе продемонстрированы статистически значимые уменьшение слабости (усталости) по шкале D-FIS и уменьшение дистресса, депрессии, тревоги и соматизации согласно вопроснику 4DSQ. Этот эффект наступает быстро — уже через 4 недели. Продолжение терапии частью пациентов было продиктовано их желанием сохранить достигнутый эффект, что подтверждено в исследовании. Мы не можем сейчас объективно оценить продолжительность последствий «ГЕПАТО Смарт» — насколько долго сохраняется достигнутый результат после окончания приема нутрицевтического продукта. Это планируется сделать в последующих работах. Целесообразно провести корреляцию между улучшением субъективного самочувствия пациентов и их лабораторными данными, как это было сделано в наблюдательной программе изучения свойств природного антиоксиданта, лекарственного препарата МАКСАР [1]. Изучение лечебных свойств активных ингредиентов пищи представляется перспективным.

Заключение

По результатам выполненной нами работы можно сделать заключение о том, что нутрицевтический продукт «ГЕПАТО Смарт» у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени и функциональными нарушениями желчного пузыря приводит к улучшению общего состояния пациентов за счет достоверного уменьшения усталости и тревоги и повышает качество жизни за счет физического и психического компонентов здоровья.

Разработка принципов ведения амбулаторных пациентов с хроническими заболеваниями печени после обострения, изучение роли поведенческой и нутрицевтической поддержки, а также влияния нутрицевтических продуктов на системное воспаление и роль кишечной микробиоты в этом процессе должны стать объектами дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Луньков В.Д., Крыжановский С.П., Пирогова И.Ю., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Бениашвили А.Г., Морозова М.А. Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «MAXAR»). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктोल. 2018;28(5):77–97. [Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T., Lunkov V.D., Kryzhanovskiy S.P., Pirogova I.Y., Pavlov C.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). Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol. 2018;28(5):77–97 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-77-97]
2. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fominih J.A., Rozanov A.V. et al. Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;64(3):208–19. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
3. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. J Indian Med Assoc. 2013;111(12):856–9.
4. DeFelice S.L. The nutraceutical revolution: its impact on food industry R&D. Trends Food Sci Technol 1995;6(2):59–61.
5. Santini A., Cammarata S.M., Capone G. et al. Nutraceuticals: opening the debate for a regulatory framework. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(4):659–672. DOI: 10.1111/bcp.13496
6. <http://fp.crc.ru> RU.77.99.11.003.E.000793.02.17 от 17.02.2017
7. Wu A., Noble E.E., Tyagi E., Ying Z., Zhuang Y., Gomez-Pinilla F. Curcumin boosts DHA in the brain: Implications for the prevention of anxiety disorders. Biochim Biophys Acta. 2015;1852(5):951–61. DOI: 10.1016/j.bbadis.2014.12.005
8. Ng Q.X., Koh S.S.H., Chan H.W., Ho C.Y.X. Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. J Am Med Dir Assoc. 2017;18(6):503–8. DOI: 10.1016/j.jamda.2016.12.071
9. Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P.S. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Med. 1998;64(4):353–6.
10. Shi M.J., Dong B.S., Yang W.N., Su S.B., Zhang H. Preventive and therapeutic role of Tanshinone IIA in hepatology. Biomed Pharmacother. 2019;112:108676. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108676
11. Mehedint M.G., Zeisel S.H. Choline's role in maintaining liver function: new evidence for epigenetic mechanisms. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013;16(3):339–45. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283600d46
12. 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.
13. 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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1590008/>
14. Яхно Н.Н., Смуглевич А.Б., Терлуин Б., Рейхардт Д.В., Захарова Е.К., Андриященко А.В., Парфенов В.А., Замеград М.В., Арнаутков 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., Zamegrad M.V., Arnautov V.C. Primary screening of patients suffering from autonomic (vegetative) disorders in the context of everyday outpatient neurological practice of the Russian Federation (START 1): the use of the Russian-language version of the 4DSQ four-dimensional symptoms questionnaire of distress, depression, anxiety and somatization. Journal of Neurology and Psychiatry. 2014;12:112-22 (in Russ.)].
15. SF36. URL: http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item.html
16. 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 колопроктोल. 2017;27(1):12–22. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22 [Morozova M.A., Rupchev G.Y., Alekseyev A.A., Beniashvili A.G., Mayevskaya M.V., Poluektova Y.A., Okhlobyatina O.Z., Ivashkin V.T. Dysphoric spectrum of emotional disorders at irritable bowel syndrome. Rus J Gastroenterol, Hepatol Coloproctol. 2017;27(1):12–22 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-12-22
17. Motterlini R., Foresti R., Bassi R., Green C.J. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2000;28(8):1303–12.
18. Joe B., Vijaykumar M., Lokesh B.R. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. Crit Rev Food Sci Nutr. 2004;44:97–111.
19. Srinivasan K. Black pepper and its pungent principle-piperine: a review of diverse physiological effects. Crit Rev Food Sci Nutr. 2007;47(8):735–48.
20. Yin Y., Huang L., Liu Y., Huang S., Zhuang J., Chen X., Zhang L., Wu H., Shao F., Zhao Z. Effect of tanshinone on the levels of nitric oxide synthase and acetylcholinesterase in the brain of Alzheimer's disease rat model. Clin Invest Med. 2008;31(5):E248–57.
21. Jiang P., Li C., Xiang Z., Jiao B. Tanshinone IIA reduces the risk of Alzheimer's disease by inhibiting iNOS, MMP-2 and NF-κBp65 transcription and translation in the temporal lobes of rat models of Alzheimer's disease. Mol Med Rep. 2014;10(2):689–94.

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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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.

Бениашвили Алан 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.

Лунков Валерий Дмитриевич — младший научный сотрудник Центра доказательной медицины 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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

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.

Контактная информация: kont07@yandex.ru;
19991, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

Information about the authors

Marina V. Mayevskaya* — Dr. Sci. (Med.), Professor, 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.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Margarita A. Morozova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Laboratory Head, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: margmorozova@gmail.com;
115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Alan G. Beniashvili — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Psychopharmacology, Mental Health Research Centre.

Contact information: beniashvilia@yandex.ru;
115522, Moscow, Kashirskoye highway, 34.

Valery D. Lunkov — Junior Researcher, Centre for Evidence-Based Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: vdlunkov@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9562-796X>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Head of Department, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Principal gastroenterologist.

Contact information: kont07@yandex.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, building 1.

Поступила: 01.07.2019 Принята после доработки: 15.07.2019 Опубликовано: 30.08.2019
Submitted: 01.07.2019 Revised: 15.07.2019 Published: 30.08.2019

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author