

Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из самых распространенных заболеваний печени в Европе и США. Одной из ее форм является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который может осложняться развитием фиброза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а в ряде случаев – приводить к формированию кардиоваскулярной патологии.

В большинстве случаев НАЖБП диагностируют у лиц с избыточной массой тела или ожирением. Известно, что последнее сопровождается вялотекущим хроническим воспалением, которое характеризуется макрофагальной инфильтрацией жировой ткани и увеличением синтеза провоспалительных цитокинов, обуславливающих развитие инсулинорезистентности, метаболического синдрома и кардиоваскулярной патологии. Именно поэтому некоторые ученые называют НАЖБП гепатологической манифестацией метаболического синдрома, подчеркивая высокую вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных НАЖБП.

Распространенность

На протяжении последних лет были получены убедительные доказательства высокой распространенности кардиоваскулярной патологии у пациентов с НАЖБП.

При изучении эпидемиологии НАЖБП и ССЗ наиболее часто прибегают к проведению ультразвукового исследования печени и определению толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (маркера субклинического атеросклероза). В систематическом обзоре с использованием указанных параметров было установлено, что НАЖБП ассоциирована с увеличением толщины комплекса интима-медиа (относительный риск – ОР – 1,44; $p < 0,0006$); а частота выявления атеросклеротических бляшек в сонных артериях значительно выше, чем таковая в общей популяции (ОР 3,13; $p < 0,0002$). Ученые (S. Sookoian et al., 2008) отметили прямую корреляционную зависимость между уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови и толщиной комплекса интима-медиа ($p < 0,00006$ и $p < 0,004$ соответственно).

В другом масштабном исследовании G. Targher и соавт. (2008), в котором приняли участие 3 тыс. больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, распространенность патологии коронарных, цереброваскулярных и периферических сосудов пациентов с НАЖБП значительно превышала таковую у участников, не имевших признаков сопутствующей патологии печени. Несколько позже эти же авторы (G. Targher et al., 2010) провели подобное исследование в когорте больных СД 1 типа. Оказалось, что патологию коронарных (10,8 vs 1,1%), цереброваскулярных (37,3 vs 5,5%) и периферических (24,5 vs 2,5%) сосудов чаще диагностировали у пациентов, имевших признаки НАЖБП, по сравнению с больными без указанного заболевания.

R.K. Schindhelm и соавт. (2005) установили, что незначительное увеличение уровня АЛТ – суррогатного маркера НАЖБП – связано со снижением вазодилатации плечевой артерии и чувствительности пациентов к инсулину.

Высокая распространенность ССЗ у больных НАЖБП была отмечена в исследованиях финских и японских

ученых: R. Lautamaki и соавт. (2006) зафиксировали снижение перфузии кардиомиоцитов у больных СД 2 типа, страдавших ишемической болезнью сердца (ИБС) и НАЖБП, а Y.C. Lin и соавт. (2007) показали, что многие пациенты с НАЖБП страдают ИБС.

В широкомасштабном испытании японских исследователей, проведенном под руководством K. Chang (2007), была показана высокая распространенность ИБС у больных, у которых имеются ультрасонографические признаки НАЖБП.

Смертность

Наличие сопутствующей ССЗ негативно сказывается на прогнозе у больных НАЖБП. В ряде исследований было показано, что увеличение уровня АЛТ у пациентов с НАЖБП, имеющих кардиоваскулярную патологию, ассоциировано с повышением показателей смертности.

В частности, в популяционном испытании Hoorn Study, в котором приняли участие 1439 больных в возрасте 50–75 лет (R.K. Schindhelm et al., 2006), были изучены риск развития летального исхода, вероятность возникновения фатальных и нефатальных кардиологических событий на протяжении 10 лет в зависимости от уровня АЛТ. Оказалось, что у пациентов, у которых уровень АЛТ соответствовал верхнему тертилю, риск общей летальности (ОР 1,30) и вероятность развития кардиальных событий (ОР 1,40) были выше, чем у больных, у которых уровень АЛТ соответствовал нижнему тертилю.

Японские ученые (K. Nakamura et al.) также зафиксировали прямую зависимость между концентрацией АЛТ и уровнем общей смертности в когорте пациентов с НАЖБП, у которых индекс массы тела превышает 22,7 кг/м².

В ретроспективном когортном исследовании (L.A. Adams et al., 2006) было отмечено увеличение показателей общей смертности (в том числе от кардиоваскулярной и неопластической патологий) у больных НАСГ или циррозом печени по сравнению с таковыми в общей популяции.

Интересные данные были получены в испытании, проведенном M. Ekstedt и соавт. (2006). Оказалось, что риск летального исхода по причине ССЗ на протяжении 14 лет у пациентов с НАСГ значительно превышает таковой в общей популяции. Подобные данные были получены несколько позже в работе итальянских ученых. N. Rafiq и соавт. (2009) проанализировали причины смерти у 173 больных с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП и выяснили, что лидирующие позиции в структуре летальности в этой когорте больных занимают кардиоваскулярные заболевания.

Опубликовав результаты наблюдения в течение 21 года за пациентами с НАЖБП, Soderberg и соавт. (2010) обратили внимание врачей на прискорбный факт: самые высокие показатели общей смертности, в том числе по причине ССЗ, были зарегистрированы в когорте больных НАСГ.

Патогенетические механизмы

Механизмы, обуславливающие формирование ССЗ у больных НАЖБП, изучены не полностью, однако вероятную взаимосвязь между этими заболеваниями G. Targher и соавт. (2010) усматривают в усилении процессов атерогенеза и воспаления в висцеральной жировой ткани.

Хроническое воспаление в висцеральной жировой ткани приводит к высвобождению различных биологически активных веществ (свободных жирных кислот, интрелейкина-6, фактора некроза опухоли α (TNF α), моноцитарного хемотаксического фактора-1), способствующих развитию инсулинорезистентности и атеросклероза. Различают два пути активации воспалительного процесса: через нуклеарный фактор κ B (NF- κ B) и с-Jun N-терминальную киназу. В настоящее время прогрессирование НАЖБП и ССЗ связывают с активацией NF- κ B-пути. Предполагают, что инсулинорезистентность мышечной ткани приводит к возникновению гиперинсулинемии в периферической крови и создает условия для формирования стеатоза. Стеатоз печени характеризуется усиленным продуцированием интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов в гепатоцитах, клетках Купфера и звездчатых клетках. Увеличение внутрипеченочного синтеза цитокинов стимулирует активацию локального NF- κ B-пути, что приводит к повышению транскрипции различных провоспалительных генов, задействованных в системном воспалительном ответе, и формированию ССЗ.

Еще одним вероятным механизмом развития ССЗ у больных НАЖБП считают уменьшение концентрации адипонектина, обладающего протекторными свойствами; увеличение содержания лептина (гормона, синтезируемого адипоцитами, который регулирует метаболизм жировой ткани и обладает провоспалительными свойствами) и резистина (белка, экспрессируемого жировой тканью, который способствует развитию инсулинорезистентности).

НАЖБП и ишемическая болезнь сердца

В ряде исследований, опубликованных в 2011 г., был зафиксирован высокий риск развития ИБС у больных НАЖБП. В частности, в испытании, проведенном китайскими учеными (V.W. Wong et al., 2011), были проанализированы клинические исходы у больных НАЖБП, перенесших коронарную ангиографию; конечная точка объединяла кардиоваскулярную смертность, нефатальный инфаркт миокарда и потребность в проведении коронарного вмешательства. В исследовании приняли участие 612 пациентов, из них у 356 (58,2%) больных выявили ультразвуковые признаки НАЖБП, у 318 (52,0%) участников отметили повышение уровня АЛТ, у 465 (76,0%) пациентов диагностировали ИБС (окклюзию коронарной артерии $\geq 50\%$). Оказалось, что ИБС наблюдалась у 84,6% больных НАЖБП и у 64,1% пациентов, не имевших сопутствующей патологии печени ($p < 0,001$). Сделав поправку на демографические показатели, ученые установили прямую взаимосвязь между наличием НАЖБП и развитием ИБС (скорректированный ОР 2,31), повышением уровня АЛТ и формированием ИБС (скорректированный ОР 1,01). В то же время не было зафиксировано достоверных

различий в необходимости проведения коронарографии на протяжении всего периода наблюдения (87 \pm 22 нед) у больных НАЖБП и у пациентов, не имевших НАЖБП (30 (10,0%) vs 18 (11,0%) участников соответственно; $p = 0,79$). Проанализировав полученные данные, авторы исследования пришли к выводу, что наличие НАЖБП может провоцировать развитие ИБС.

Еще одно подтверждение взаимосвязи между данными заболеваниями приводится в работе индийских ученых (M. Thiruvagounder et al., 2010). Исследователи проанализировали уровни содержания сывороточных трансаминаз, ингибитора активатора плазминогена (РАI-I), С-реактивного белка (СРБ), TNF α у 149 пациентов, у которых на протяжении 2007–2009 гг. была диагностирована ИБС. Оказалось, что показатели концентрации печеночных ферментов и уровня TNF α , РАI-I у больных ИБС с сопутствующей НАЖБП были выше, чем у лиц только с ИБС (для мужчин $p < 0,1$; для женщин $p < 0,05$). Наличие комбинированной патологии сопровождалось увеличением показателей содержания СРБ (для мужчин и женщин $p < 0,01$), мочевой кислоты (у мужчин $p < 0,05$; у женщин $p < 0,01$) и уменьшением концентрации адипонектина в сыворотке крови (у мужчин $p < 0,05$; у женщин $p < 0,001$). M. Thiruvagounder и соавт. считают, что выявленные изменения отражают провоспалительный статус у больных НАЖБП, создающий предпосылки для появления ИБС.

G.N. Ioannou и соавт. (2006) установили, что пациенты с НАЖБП с повышенной концентрацией АЛТ в сыворотке крови имеют высокий риск развития ИБС на протяжении 10 лет.

Маркеры оценки риска развития кардиоваскулярной патологии

Зафиксировав высокую распространенность кардиоваскулярной патологии у больных НАЖБП, ученые постарались разработать максимально простые, экономически доступные и эффективные маркеры для определения кардиоваскулярного риска и прогнозирования развития ИБС в этой когорте пациентов.

В этих целях американские исследователи предложили использовать соотношение различных фракций липидов в сыворотке крови. N. Alkhoufi и соавт. (2009) определяли риск развития кардиологической патологии у больных с гистологически подтвержденным диагнозом НАЖБП ($n = 83$), рассчитывая значения соотношения триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – ТГ/ХС ЛПВП; общего ХС и ХС ЛПВП – ОХС/ХС ЛПВП, ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП)/ХС ЛПВП. Распределив пациентов на группы в зависимости от результатов гистологического анализа биоптатов печени (с нормальными показателями – 11 человек, со стеатозом – 36 больных, со стеатогепатитом – 36 участников), ученые отметили у них прогрессирующее увеличение значений всех указанных коэффициентов (во всех случаях $p < 0,05$). Кроме того, исследователи зафиксировали прямую корреляционную связь между значениями индексов ТГ/ХС ЛПВП, ОХС/ХС ЛПВП и ХС ЛПНП/ХС ЛПВП и степенью гистологической активности НАЖБП (стеатоз, воспаление, баллонная дистрофия) (0,41; $p < 0,001$). Ученые пришли к выводу,

что гистологическая активность НАЖБП ассоциирована с повышением кардио-васкулярного риска и атерогенным изменением липидного профиля.

В большинстве случаев в качестве маркеров развития метаболического синдрома или предикторов кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП используют определение активности печеночных ферментов (АЛТ, ГГТП) (E. Lioudaki, 2011).

В систематическом обзоре и метаанализе 11 проспективных исследований, выполненном Fraser и соавт. (2007), было показано, что увеличение концентрации ГГТП на 1 ед/л является независимым предиктором развития ИБС (ОР 1,20) и инсульта (ОР 1,54) как у мужчин, так и у женщин. Метаанализ двух испытаний зафиксировал прямую зависимость между уровнем АЛТ и распространенностью кардиоваскулярных событий (ИБС: ОР 1,18; ИБС и инсульт: ОР 1,10).

Обследовав когорту молодых пациентов (n=1533; средний возраст 31,5±5,0 лет), финские ученые установили интересный факт. Оказалось, что у больных с метаболическим синдромом, у которых присутствовали атеросклеротические бляшки в сонных артериях, зафиксированы высокие уровни АЛТ (у мужчин 0,320±0,062; p<0,0001; у женщин 0,134±0,059; p=0,02) и ГГТП (у мужчин 0,222±0,067; p<0,0001; у женщин 0,236±0,060; p<0,0001) по сравнению с пациентами без метаболического синдрома.

Американские ученые (R. Naring et al., 2009), проанализировав результаты масштабного популяционного исследования (n=4160), пришли к выводу, что увеличение уровня ГГТП связано с высоким риском летального исхода у мужчин (ОР 1,49), но не у женщин (ОР 1,30). Выявленная взаимосвязь сохранилась и усиливалась у больных стеатозом печени мужского пола (ОР 1,98). Проанализировав причины смерти пациентов, ученые установили, что показатель кардиоваскулярной летальности зависит от уровня ГГТП и наличия НАЖБП. R. Naring и соавт. считают, что проведение ультразвукового исследования печени у больных с повышенным уровнем ГГТП может быть использовано не только для диагностики НАЖБП, но и для стратификации риска ССЗ.

Лечение

Стандарты лечения НАЖБП в настоящее время пока не разработаны; руководства по терапии НАЖБП-ассоциированной кардиоваскулярной патологии также еще не опубликованы. В публикациях, посвященных изучению особенностей течения ССЗ у больных НАЖБП, рекомендуется комбинировать методы лечения, показанные для лечения каждой патологии в отдельности. В частности, указывается, что модификация образа жизни (рациональное питание, физические упражнения, способствующие снижению массы тела и риска развития сердечно-сосудистых событий) может уменьшить накопление жира в ткани печени (K. Roger, 2007). Считается, что выполнение этих рекомендаций позволит увеличить чувствительность к инсулину, уменьшить влияние ключевых факторов развития НАЖБП и ССЗ, а именно активности воспаления и выраженности оксидативного стресса (K. Roger, 2007).

Одним из актуальных направлений современной медицины является изучение возможностей фармакологической коррекции при лечении комбинированной патологии, как, например, НАЖБП и ССЗ. Однако результаты таких исследований еще не опубликованы, поэтому ниже приведены сравнительные данные эффективности различных групп препаратов в лечении НАЖБП и ССЗ.

Метформин и витамин Е

Мнения ученых об эффективности метформина и витамина Е в лечении НАЖБП противоречивы: одни утверждают, что эти препараты высокоэффективны, другие считают, что их результативность не превосходит таковую плацебо. Так, в систематическом обзоре и метаанализе 15 рандомизированных контролируемых исследований, выполненных английскими учеными, убедительно показано, что назначение метформина способствует нормализации уровня АЛТ и снижению инсулинорезистентности (D. Shyangdan et al., 2011).

В то же время исследователи под руководством J.E. Lavine (2011) не подтвердили клинической эффективности комбинированной терапии метформином (1000 мг/сут) и витамином Е (800 мг/сут) в лечении НАЖБП. Как свидетельствуют результаты испытания, снижение уровня АЛТ при приеме витамина Е (26%; p=0,26) и метформина (16%; p=0,83) не отличалась от такового при применении плацебо (17%). Динамика сывороточных значений АЛТ к 96-й неделе терапии при приеме плацебо составила -35,2 ед/л, витамина Е - -48,3 ед/л (p=0,07), метформина - -41,7 ед/л (p=0,40). Прием плацебо также способствовал снижению индекса гистологической активности НАЖБП на -0,7%, витамина Е - на -1,8% (p=0,02), метформина - на -1,1% (p=0,25). Ученые не зафиксировали и достоверных различий в нивелировании гистологических признаков НАСГ на фоне проводимой терапии: при завершении исследования 28% пациентов, получавших плацебо, не имели характерных морфологических симптомов заболелания (11/39); у больных, получавших витамин Е и метформин, этот показатель был равен 58% (p=0,006) и 41% (p=0,23) соответственно.

Современные исследования подтверждают эффективность метформина в лечении больных с метаболическим синдромом, имеющих сопутствующую кардиологическую патологию. Например, в масштабном исследовании FIELD, изучавшем кардиоваскулярные исходы у 6005 больных СД 2 типа, было убедительно показано, что терапия метформином не увеличивает показатели ни общей, ни кардиоваскулярной смертности, несмотря на некоторое повышение уровня липидов в сыворотке крови (D. Sullivan, 2011).

Кроме того, в работе американских ученых (Y. Ye et al., 2011) было высказано предположение, что метформин способен защищать кардиомиоциты от ишемического повреждения и тем самым уменьшать показатели смертности у пациентов с ИБС.

Мнения ученых об эффективности витамина Е в профилактике и лечении ССЗ также весьма противоречивы: некоторые авторы рекомендуют увеличить его употребление (S.N. Bhupathiraju et al., 2011), другие настаивают на нецелесообразности насыщения рациона питания или дополнительного приема этого витамина больными с кардиоваскулярной патологией (M.C. Houston, 2010).

Пентоксифиллин

В 2011 г. были опубликованы результаты исследования американских ученых, изучавших влияние высоких доз пентоксифиллина (1200 мг/сут на протяжении 12 мес) на динамику гистологических изменений в ткани печени у больных НАЖБП. Проанализировав результаты обследования 30 пациентов, L.V. Van Wagner и соавт. установили, что применение данного средства позволило снизить уровень АЛТ (с 92±12 ед/л до 67±13 ед/л; p<0,05) и АСТ (с 67±6 ед/л до 47±6 ед/л; p<0,05), тогда как прием плацебо

не приводил к изменению активности печеночных ферментов. Ученые зафиксировали уменьшение гистологической выраженности стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов на фоне терапии пентоксифиллином (p<0,05). Больные хорошо переносили прием высоких доз препарата, изредка отмечая появление головной боли или спастических болей в животе (p>0,05 при сравнении с применением плацебо). Получив указанные данные, исследователи пришли к выводу, что прием пентоксифиллина уменьшает активность печеночных ферментов и улучшает гистологическую картину печени, поэтому может использоваться при лечении НАСГ.

В то же время имеются данные, доказывающие эффективность применения пентоксифиллина у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов. Установлено, что его прием в течение 2 мес в дозе 1200 мг/сут способствует уменьшению экспрессии гена CD40, являющегося одним из главных факторов, обуславливающих прогрессию и разрыв атеросклеротической бляшки (J. Shamsara et al., 2011). В другом исследовании (J.L. Fernandes et al., 2008) показано, что применение данного лекарственного средства на протяжении 6 мес в дозе 800 мг/сут снижает активность СРБ (p=0,04), TNFα (p<0,01) и интерлейкина-10 (p<0,01). Исследователи считают, что в скором времени пентоксифиллин станет препаратом выбора в профилактике развития кардиоваскулярных событий (J. Shamsara et al., 2011).

ω₃-Полиненасыщенные жирные кислоты

В систематическом обзоре и метаанализе 19 исследований (n=355), выполненном австралийскими учеными (H.M. Parker et al., 2011), изучалось влияние приема ω₃-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на течение НАЖБП. Ученые установили, что такая терапия способствует снижению содержания жира в ткани печени (величина эффекта -0,97; p<0,001) по сравнению с применением плацебо. Кроме того, H. Parker и соавт. зафиксировали, что прием ω₃-ПНЖК приводит к значимому уменьшению уровня АСТ (величина эффекта -0,97; p=0,02) и имеет тенденцию к снижению АЛТ (величина эффекта -0,56; p=0,06) по сравнению с таковым плацебо. Анализ результатов рандомизированных контролируемых исследований также подтвердил, что прием ω₃-ПНЖК превосходит в уменьшении содержания жира в гепатоцитах таковой плацебо (величина эффекта -0,95; p<0,001).

Эффективность и безопасность ω₃-ПНЖК в профилактике и лечении ССЗ не вызывает сомнений. Современные международные и национальные руководства рекомендуют обязательное насыщение рациона ω₃-ПНЖК, указывая при этом, что суточная доза должна быть не менее 250 мг/сут (D. Mozaffarian et al., 2011).

Тиазолидиндионы

В ряде исследований была показана способность тиазолидиндионов не только уменьшать инсулинорезистентность, но и снижать активность печеночных ферментов. В частности, в работе американских ученых (D.M. Torres et al., 2011) сравнивалась эффективность монотерапии розиглитазоном (4 мг 2 р/сут) с таковой комбинациями розиглитазона и метформина (500 мг 2 р/сут) и розиглитазона и лосартана (50 мг 1 р/сут) в лечении НАЖБП. Исследователи установили, что прием любой из указанных комбинаций на протяжении 48 мес способствовал снижению уровня сывороточных трансаминаз (в динамике лечения p<0,001; межгрупповые различия p<0,001).

В метаанализе, выполненном S. Mahady и соавт. (2011), анализировалось влияние тиазолидиндионов на гистологические признаки НАЖБП. Оказалось, что терапия сенситайзерами инсулина у пациентов сопровождалась уменьшением выраженности фиброза (ОР 1,38) и стеатоза печени (ОР 2,03), воспаления (ОР 1,71) и баллонной дистрофии гепатоцитов (ОР 1,62).

Эффективность и безопасность одного из представителей группы тиазолидиндионов (розиглитазона) в лечении больных НАЖБП была исследована польскими учеными. M. Saryusz-Wolska и соавт. (2011) установили, что прием розиглитазона способствовал снижению активности печеночных ферментов (АЛТ с 101±59 до 58±39 ед/л; АСТ с 52±24 до 37±15 ед/мл; p<0,001). Исследователи также отметили достоверное уменьшение значений индекса НОМА у этих пациентов (с 3,73±1,89 до 2,06±1,68 (p<0,001) и увеличение сывороточной концентрации адипонектина (с 2198±1853 до 5734±1999 нг/мл; p<0,001).

Возможность и целесообразность назначения препаратов из группы тиазолидиндионов больным ИБС можно найти в публикации английских ученых (A.M. Gallagher et al., 2011). Были проанализированы показатели смертности у пациентов, принимающих сенситайзеры инсулина. Оказалось, что вероятность развития смертельного исхода от любых причин значительно меньше у пациентов, когда-либо принимавших тиазолидиндионы, по сравнению с таковой у больных, получавших в прошлом терапию метформином. Показатели общей смертности в когорте пациентов, ранее принимавших розиглитазон и пиоглитазон, практически не отличаются (ОР 1,04). Исследователи констатировали интересный факт: риск летального исхода (ОР 1,20) и вероятность госпитализации в связи с развитием сердечной недостаточности (ОР 1,73) у больных, принимающих розиглитазон в настоящее время, значительно превосходят указанные показатели у тех, кто получает пиоглитазон.

Статины

На протяжении последних лет сфера применения статинов расширилась. Кроме включения статинов в стандарты лечения пациентов с ИБС, СД, препараты из этой группы доказали свою эффективность в терапии НАЖБП. Убедительно показано, что аторвастатин не только уменьшает уровень ОХС и ТГ в сыворотке крови, но и снижает выраженность стеатоза печени, активность воспаления и повреждение гепатоцитов без сопутствующего повышения уровня печеночных ферментов (A. Martin-Castillo et al., 2010).

В то же время 12-месячное назначение симвастатина больным НАСГ не влияло на активность сывороточных трансаминаз, гистологическую выраженность стеатоза и фиброза печени (A. Nelson et al., 2009).

Таким образом, в популяции пациентов с НАЖБП отмечаются высокая распространенность сопутствующих ССЗ. НАЖБП, как правило, протекает бессимптомно, наиболее частым признаком заболевания является увеличение уровня сывороточных трансаминаз, которое, в свою очередь, указывает на риск развития кардиологической патологии. В лечении НАЖБП, протекающей с одновременным поражением сердечно-сосудистой системы, предпочтение, вероятно, следует отдавать пентоксифиллину, ω₃-ПНЖК, тиазолидиндионам (пиоглитазону), статинам (аторвастатину).

Подготовила Лада Матвеева

