

О.Н. МИНУШКИН,  
И.В. ЗВЕРКОВ,  
А.М. ЧЕБОТАРЕВА,  
М.А. МИХАЛЕВА,  
Е.С. ЧОРБИНСКАЯ

Учебно-научный  
медицинский центр УД  
Президента РФ, Москва;  
НПО «Европа-Биофарм»,  
Волгоград

# Антифибротическое действие препарата Тыквеол у больных хроническим алкогольным стеатогепатитом

*За последние годы увеличилось число больных с циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) (1, 5). Прогрессирование хронического гепатита (ХГ) до ЦП и ГЦК зависит от двух обстоятельств: активности воспалительного (дистрофического) процесса и интенсивности фиброобразования (4). При алкогольной болезни печени основным методом лечения является стойкая абстиненция, но и в этом случае прогрессирование ХГ может продолжаться из-за активности фиброобразования (1). В последнее время появились данные об обратимости процесса фиброобразования, что послужило мощным стимулом для разработки различных методов антифибротического лечения (2, 3).*

**В** рамках исследований изучаются как новые лекарственные средства (Сафронил, Этаперсент), так и препараты, хорошо зарекомендовавшие себя как гепатопротекторы (Силимарин, Гептрал, эссенциальные фосфолипиды) и этиотропные средства (стандартные и пролонгированные интерфероны, ламивудин, глюкокортикоиды) (5).

В настоящее время «золотым стандартом» в определении фиброза является пункционная биопсия печени (ПБП) с последующей морфологической оценкой биоптата и определением стадии фиброза по METAVIR. Однако ПБП является инвазивным методом, возможны «ошибки попадания» и не может быть воспроизведена достаточно часто. Поэтому в последнее время активно разрабатываются неин-

вазивные методы оценки фиброза печени: инструментальные (краткосрочная эластография с помощью аппарата Fibro Scan, подсчет артерио-портального отношения при ультразвуковой доплеровской ангиографии, антипириновый и галактозный дыхательный тесты), определение сывороточных маркеров (коллагена IV типа, аминоктерминального пропептида III проколлагена, тканевых ингибиторов металлопротеаз, матриксных металлопротеаз, гиалуроновой кислоты), диагностические шкалы (дискриминационная счетная шкала Bonacini, системы Fibrotest и APRI, счет Фориса) (4, 5). Среди последних мы используем дискриминантную счетную шкалу (ДСШ), позволяющую оценить индекс фиброза (ИФ) и через него определить стадию фиброза печени по METAVIR, используя 3 параметра: международное нормализованное отношение, количество тромбоцитов и соотношение активности АЛТ / АСТ. Мы сравнили данные, полученные при пункционной биопсии печени, с результатами изучения индекса фиброза (по дискриминационной счетной шкале) и получили очень высокий результат совпадений. ДСШ показала чувствительность 98% и специфичность 46% (1, 4).

**Цель** данной работы – изучение влияния препарата **Тыквеол** на фиброобразование в печени по индексу фиброза при лечении хронического алкогольного стеатогепатита (ХАСГ). Отбор больных ХАСГ производился с учетом критериев, включенных в протокол клинического исследования.

**Критерии включения** больных в исследование:

- мужчины и женщины любого этнического происхождения в возрасте от 20 до 75 лет с индексом массы тела между 19 и 29;
- гепатомегалия и признаки жировой дистрофии печени (по данным УЗИ);
- уровень АЛТ должен превышать верхний лимит нормы как минимум в 1,5-3 раза.

**Критерии исключения:**

- больные с ХГ другой этиологии;
- больные ХГ в стадии цирроза печени;
- больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями – патология сердца с застойной сердечной недостаточностью, эндокринные заболевания (диффузноксический зоб с тиреотоксикозом, микседема, синдром Кушинга, ожирение III-IV степени, акромегалия), легочные обструктивные заболевания в стадии «легочного сердца», тяжелые гнойные процессы, злокачественные опухоли, длительный прием гепатотоксических лекарств;
- беременность и лактация;
- наркоманы и лица с любой лекарственной зависимостью.

Для оценки эффективности препарата **Тыквеол** была набрана группа из 30 больных, возраст которых колебался в пределах от 23 до 67 лет, составляя в среднем  $50 \pm 4,16$  лет. По полу больные распределились следующим образом: 24 – мужчины (80%) и 6 – женщины (20%). Все пациенты в анамнезе злоупотребляли алкоголем, длительность воздействия этиологического фактора

(таблица 1) в среднем составляла 14,5 лет (от 5 до 40 лет).

Пациенты имели ХАСГ различной степени активности: 14 больных (46%) – минимальной и по 8 больных (по 27%) – слабо выраженной и умеренно выраженной активности. Длительность заболевания составляла в среднем 5 лет (от впервые выявленного до 10 лет). Результаты изучения представлены в таблице 2.

Сопутствующие заболевания фиксировались у 25 больных (83% случаев): хронический алкогольный панкреатит в стадии ремиссии – у 8 больных (27%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии – у 3 больных (10%), язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии – у 1 пациента (3%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 2 больных (7%), постхолецистэктомический синдром – у 1 больного (3%), желчекаменная болезнь – у 2 больных (7%), хронический бескаменный холецистит – у 4 больных (13%), хронический бронхит в стадии ремиссии – у 2 больных (7%), ИБС – у 7 больных (23%), гипертоническая болезнь – у 19 больных (63%), периферическая полинейропатия нижних конечностей алкогольного генеза – у 2 больных (7%), сахарный диабет 2 типа – у 2 больных (7%) и мочекаменная болезнь – у 3 больных (10%). Группа исследуемых составила 30 пациентов. Исследование было открыто контролируемым.

**Методика лечения:** больные получали **Тыквеол** в дозе 3-4 капсулы 3 раза в день после еды в течение 3 месяцев, исключение составляли 2 пациента, у которых развились побочные явления, в данных случаях доза была снижена до 2 капсул 3 р./сут.

**Таблица 1. Продолжительность злоупотребления алкоголем (по данным анамнеза)**

Длительность воздействия этиологического фактора, лет	Число пациентов
5-10	16 (53%)
11-20	10 (33%)
21-30	3 (10%)
более 30	1 (3%)

**Таблица 2. Продолжительность заболевания**

Длительность заболевания, лет	Число пациентов
до 1 года	13 (43%)
1-5	15 (50%)
более 5	2 (7%)

Эффективность лечения оценивалась по данным:

1) *УЗИ печени и селезенки* – изменения размеров и структуры органов исходно и через 3 месяца лечения;

2) *биохимии крови* – исходно и после лечения оценивались изменения показателей синдрома цитолиза (АЛТ, АСТ), синдрома холестаза (ГГТ, щелочной фосфатазы, общего билирубина), креатинина и глюкозы;

3) *липидограммы* – исходно и после лечения изменения холестерина, триглицеридов, альфа-холестерина (ЛПВП), бета-холестерина (ЛПНП), индекса атерогенности;

4) *анализа крови* – исходно и после лечения изменения показателей гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ;

5) *коагулограммы крови* – исходно и после лечения МНО;

6) высчитывался *индекс фиброза (ИФ) печени* по дискриминационной счетной шкале Боначини (на основании данных количества тромбоцитов, МНО и отношения АЛТ/АСТ) исходно и после лечения;

7) *клинически* – по срокам купиро-

вания болевого и диспепсического синдромов (боли в правом подреберье, изжоги, отрыжки, дисфагии, тошноты, рвоты, тяжести после еды и чувства быстрого насыщения).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Согласно **данным УЗИ печени**, исходно гепатомегалия встречалась у 28 пациентов (93%), нормальные размеры печени – у 2 больных (7%), у всех пациентов были признаки жировой дистрофии печени. Размеры селезенки и сосуды системы воротной вены были в пределах нормы.

После лечения у 17 больных (57%) размеры и структура печени не изменились, у 4 пациентов (13%) размеры печени уменьшились в среднем на 1,05 см по толщине обеих долей; у остальных колебания размеров печени были в пределах статистического разброса.

Показатели **биохимического анализа крови** были оценены в динамике; полученные результаты представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, исходно отмечалось повышение АЛТ в 2,5 раза, АСТ в 2,4 раза, ГГТ в 3,5 раза и обще-

**Таблица 3. Динамика показателей синдромов цитолиза и холестаза у больных**

Показатель	Исходно	После лечения	% больных (абсолютное количество)		
			Нормализация	Снижение	Повышение
АЛТ, ЕД	92,03 ± 8,59*	64,8 ± 9,47*	40 (12)	47 (14)	13 (4)
АСТ, ЕД	94,93 ± 7,62*	52,94 ± 9,91*	53 (16)	37 (11)	10 (3)
ГГТ, ЕД	177,16 ± 21,7*	117,88 ± 21,17*	18 (5)	50 (14)	32 (8)
ЩФ, ЕД	102,89 ± 10,68*	118,54 ± 8,52*	–	10 (3)	33 (10)
Общий билирубин, мкмоль/л	20,21 ± 6,17*	14,69 ± 3,8*	16 (5)	10 (3)	–

\* Доверительная вероятность 95% (p < 0,05) между группами больных.

**Таблица 4. Динамика показателей липидограммы у больных при лечении Тыквеолом**

Показатель	Исходно	После лечения	% больных (абсолютное количество)		
			Нормализация	Снижение	Повышение
Общий холестерин, моль/л	5,01 ± 1,17*	4,82 ± 1,31*	43 (5)	29 (2)	29 (2)
ТГ, ммоль/л	1,74 ± 1,92	1,49 ± 0,90	40 (4)	20 (2)	40 (4)
ЛПВП, моль/л	1,11 ± 0,79	1,16 ± 0,73	40 (4)	20 (2)	40 (4)
ЛПНП, моль/л	3,18 ± 1,21	3,05 ± 1,10	57 (4)	–	33 (3)
Индекс атерогенности	3,79 ± 1,85	3,58 ± 1,83	57 (4)	–	33 (3)

\* Доверительная вероятность 95% (p < 0,05) между группами больных.

**Таблица 5. Динамика индекса фиброза печени на фоне терапии Тыквеолом**

Индекс фиброза, баллы	Исходно, % больных (абсолютное количество)	После лечения, % больных (абсолютное кол-во)		
		Отсутствие изменений	Уменьшение	Увеличение
0-3	67 (20)	35 (7)	45 (9)	20 (4)
4-6	27 (8)	38 (3)	50 (4)	12 (1)
7 и более	7 (2)	–	100 (2)	–
Всего	100 (30)	33 (10)	50 (15)	17 (5)1

го билирубина в 1,1 раз, при этом уровень ЩФ был в пределах нормы. После лечения фиксировалось достоверное снижение показателей АЛТ и АСТ до цифр, превышающих норму в 1,5 раза. При этом показатель АЛТ нормализовался у 12 больных (40%), снизился до цифр, превышающих норму в 1,9 раз у 14 пациентов (47%), у 4 больных (13%) уровень АЛТ повысился в 2,7 раз.

Показатель АСТ нормализовался у 16 больных (53%), снизился до цифр, превышающих норму в 1,6 раза у 11 пациентов (37%) и повысился у 3 пациентов (10%) до цифр, превышающих норму в 4 раза.

Показатель ГГТ нормализовался у 7 больных (22%), снизился у 14 пациентов (50%) и повысился у 8 больных (28%).

Уровень общего билирубина нормализовался у 17 больных (63%), снизился до цифры, превышающей норму в 1,5 раза у 5 больных (20%) и повысился до цифр, превышающих норму в 3,2 раза – у 8 пациентов (27%).

Показатель ЩФ снизился до цифры, превышающей норму в 1,5 раза у 4 из 7 больных, имевших исходно повышенные показатели; и повысился в среднем с 98,9 ЕД до 153,1 ЕД у 10 больных (33%). Показатели глюкозы и креатинина достоверно не изменились.

Результаты изучения **липидного спектра** у больных в динамике лечения представлены в таблице 4.

Как следует из таблицы, исходно средние показатели холестерина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП и индекс атерогенности были в пределах нормы у 11 больных (37%), холестерин был повышен у 7 пациентов (23%), у них же были повышены ЛПНП и индекс атерогенности.

После лечения отмечена тенденция к снижению холестерина, триглицеридов, ЛПНП и индекса атерогенности, однако полученные данные носили недостоверный характер. Среди 11 больных с исходной гиперхолестеринемией фиксировались нормализация холестерина у 5 человек (46%), снижение в среднем на 0,27 ммоль/л у 4 человек (37%) и увеличение в среднем на 0,45 ммоль/л у 3 человек (18%); у оставшихся 19 больных с нормальным уровнем холестерина динамики не зафиксировано. Среди 7 больных с повышенным уровнем ЛПНП и повышенным индексом атерогенности показатели нормализовались у 4 человек (57%) и остались на исходной позиции у 3 (43%); у 23 пациентов показатели ЛПНП и индекса атерогенности не изменились.

По данным **общего анализа крови**, показатели эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, гемоглобина достоверно не изменялись.

Динамика **индекса фиброза** печени у больных представлена в

таблице 5.

Как следует из таблицы 5, исходно ИФ 0-3 балла (слабый фиброз по METAVIR) фиксировался у 20 больных (67%), ИФ 4-6 баллов (умеренно выраженный фиброз по METAVIR) – у 8 больных (27%) и ИФ 7 баллов и более выраженный фиброз (при отсутствии физикальных признаков цирроза печени) – у 2 пациентов (7%).

После лечения ИФ не изменился у 10 больных (33%), уменьшился с 4 до 1,6 баллов у 15 больных (50%) и повысился с 2 до 3,2 баллов у 5 больных (17%). При этом у больных с ИФ 0-3 балла (слабый фиброз по METAVIR) ИФ не изменился у 7 человек (35%), уменьшился с 2,6 до 0,88 баллов – у 9 человек (45%) и повысился с 1,5 до 2,5 балла – у 4 человек (20%).

У пациентов с ИФ 4-6 баллов (умеренный и выраженный фиброз по METAVIR) ИФ не изменился у 3 человек (38%), снизился с 5,5 до 2 баллов – у 4 человек (50%) и повысился с 4 до 5 баллов – у 1 человека (12%). У больных с ИФ 7 и более баллов (при отсутствии признаков цирроза печени) ИФ снизился до 3 баллов (1 человек) и до 5 баллов (1 человек).

Динамика болевого и диспепсического синдромов представлена в таблице 6.

Как видно из таблицы 6, исходно преобладали боли в правом подреберье, тяжесть в эпигастрии после еды, горечь во рту, чувство

# Тыквеол®

из семян  
**ТЫКВЫ**

Система управления качеством ЗАО НПО «ЕВРОПА-БИОФАРМ» сертифицирована BVQI по ISO 9001

Ускоряет восстановление поврежденных клеток печени, уменьшает воспаление. Нормализует химический состав желчи, снижает риск развития желчекаменной болезни, нормализует функционирование предстательной железы

## Показания:

- гепатит
- цирроз печени
- жировая дистрофия печени, токсическое поражение печени
- дискинезия желчевыводящих путей
- эзофагит
- гастрит
- дуоденит
- колит
- геморрой
- хронический простатит
- доброкачественная гиперплазия предстательной железы
- атеросклероз

ОТПУСК  
БЕЗ РЕЦЕПТА



Производитель:  
ЗАО НПО «Европа-Биофарм»  
400040, г. Волгоград, ул. Поддубного 33а  
Тел.: (8442) 27-11-27; 28-39-08, 27-11-28, 27-11-29.  
[www.tycveolum.ru](http://www.tycveolum.ru); [www.prostamen.ru](http://www.prostamen.ru).  
E-mail: [evropa-biofarm@vlink.ru](mailto:evropa-biofarm@vlink.ru)

**В 2006 году препарат включен  
в Перечень лекарственных средств,  
отпускаемых по программе ДЛО.**

Таблица 6. Динамика клинических симптомов у изученных больных

Параметры	До лечения, % больных (абсолютное число)	После лечения		
		Не изменились	Уменьшились	Исчезли (в срок, дни)
Боль в правом подреберье	57 (17)	6	5 (10-20 дней)	6 (7-16)
Тяжесть после еды	37 (11)	5	–	6 (4-24)
Горечь во рту	30 (9)	2	–	7 (5-7)
Чувство быстрого насыщения	13 (4)	4	–	–
Изжога	10 (3)	2	–	1 (14)
Тошнота, рвота	10 (3)	–	–	3 (8-12)
Отрыжка	7 (2)	2	–	–
Дисфагия	–	–	–	–

быстро насыщения и в меньшей степени изжога, тошнота, рвота, отрыжка.

После лечения боли были купированы у 6 больных в срок от 7 до 16 дней, уменьшились у 5 пациентов (через 10-20 дней) и сохранились прежними у 6 больных. Тяжесть после еды исчезла у 6 больных в срок от 4 до 24 дней, сохранилась – у 5 пациентов. Горечь во рту у 7 больных исчезла в срок от 5 до 7 дней, у 2 пациентов – сохранилась. Чувство быстрого насыщения беспокоило 4 больных и сохранилось на фоне проводимой терапии (ассоциированный симптом, связанный с желудочным «неблагополучием»). Изжога у 1 больного исчезла на 14 день, у 2 пациентов – сохранилась. Тошнота у 3 больных исчезла в срок от 8 до 12 дней лечения. Отрыжка, фиксированная у 2 больных, сохранилась.

**Побочные эффекты** отмечены у 3 пациентов (10%): у 2 больных (7%) появились боли в эпигастрии и в правом подреберье слабой интенсивности на 5 и 21-й день соответственно, после снижения дозы препарата до 2 капсул 3 раза в день боли уменьшились, и у одного пациента (3%) на 56 день лечения появились тошнота, однократная рвота и усиление болей в правом подреберье, что, возможно, связано с употреблением алкоголя.

Переносимость **Тыквеола** в це-

лом хорошая, побочные эффекты были слабовыраженными и исчезли при уменьшении дозы до 2 капсул 3 раза в день.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Тыквеол** состоит из следующих компонентов: биологически активных веществ, получаемых из семян тыквы (каротиноиды, токоферолы, фосфолипиды, стерины, фосфаты, флавоноиды, витамины В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, С и РР), насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (с долей линолевой кислоты не менее 51,7%), цинка, марганца, магния и кальция.

Терапия **Тыквеолом** сопровождалась снижением ИФ печени у 50% больных, имевших преимущественно умеренный и выраженный фиброз (у 15 из 30), не изменился ИФ у 33% больных, имевших слабый фиброз (у 7 из 20), и повысился ИФ у 17% больных, имевших в основном стадию слабого фиброза (у 4 из 5). Слабый фиброз по вычисленному индексу может характеризовать как слабый фиброз, так и его отсутствие, так что незначительная динамика у этой группы больных может быть квалифицирована как допустимая статистическая погрешность. Следовательно, **Тыквеол** является препаратом, эффективно влияющим на фиброобразование у больных с хроническим алкогольным стеатогепатитом.

Препарат обладает противовоспалительным и антидистрофическим эффектами, о чем свидетельствует динамика АЛТ и АСТ у 87-90% больных, ГГТ – у 68% пациентов, общего билирубина – у 83% пациентов и ЩФ – у 4 из 7 больных. Зафиксированное повышение биохимических показателей цитолиза и холестаза скорее всего связано с «зигзагом» (этаноловая нагрузка), так как других причин, которые могли привести к этому, не зафиксировано. К такому объяснению приглашает и быстрота динамики их к исходной позиции и отсутствие структурных изменений печени по данным УЗИ.

Общий антифибротический эффект **Тыквеола** выражается в благоприятном эффекте на синтез и обмен липидов (по данным ЛПНП и индекса атерогенности, нормализация показателей холестерина у 83% больных).

Переносимость препарата в целом хорошая, побочные эффекты встречались у 10% больных. Они были слабо выраженными, не потребовали отмены препарата и исчезли при уменьшении дозы в 1,5-2 раза исходной.

**Тыквеол** является эффективным препаратом в лечении хронического алкогольного стеатогепатита со степенью активности от минимальной до умеренно выраженной.

Лечение **Тыквеолом** привело к снижению фиброобразования (по данным ИФ, вычисленного по дискриминантной счетной шкале) у 50% больных, имевших в основном умеренный и выраженный фиброз.

**Тыквеол** обладает противовоспалительным и антидистрофическим эффектами, что выражается в нормализации и снижении биохимических маркеров цитолиза и холестаза. Препарат эффективно восстанавливает липидный обмен (у 83% больных нормализуются уровни холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности). 

### Литература

1. Леонтьев С.И. Использование дискриминационной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени // Автореф. ... канд. мед. наук. М., 2006.
2. Пинцани М. Эволюция фиброза печени: от гепатита к циррозу // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; № 5: 4-9.
3. Минушкин О.Н. Некоторые гепатопротекторы в лечении заболеваний печени // Лечащий врач. 2002; № 6: 55-58.
4. Минушкин О.Н., Леонтьев С.И., Масловский Л.В., Зверков И.В., Лазаватор А.Л., Кудинова Н.А. Применение дискриминационной счетной шкалы для оценки фиброобразования в печени у больных хроническими гепатитами // Гепатология. 2005; № 1: 16-23.
5. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Сафиуллиной Н.Х., Келли Е.И. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2002; № 1: 9-15.