

Препарат «Лаеннек» в гастроэнтерологической практике

О.Н. Минушкин¹, Л.В. Масловский¹, Г.А. Елизаветина¹, А.В. Калинин², Т.К. Дубовая³, Е.А. Диброва³
¹ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ, ²ГИУВ МО РФ, ³клиника РАНА

В статье обобщены результаты исследований препарата «Лаеннек» («Japan Bioproducts Industry Co, Ltd.», Япония), который представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12, γ -интерферон), факторов роста (HGF–фактор роста гепатоцитов; NGF–фактор роста нервов; EGF–эпидермальный фактор роста; FGF–фактор роста фибробластов; CSF–фактор роста колоний; JGF–инсулиноподобный фактор; TGF–трансформирующий фактор роста), низкомолекулярных пептидов, аминокислот (всего 18, в том числе и незаменимые), нуклеозидов, витаминов (В₁, В₂, В₃, С, Д, РР). Препарат применяли в качестве печеночного протектора. Приведены данные исследований по изучению эффективности препарата при стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза, свидетельствующие о высокой эффективности препарата при двухнедельном курсе лечения. Анализ применения препарата при вирусных гепатитах показал, что его применение способствует преодолению резистентности и осложнений противовирусного лечения, а при наличии сопутствующей анемии и преодолению резистентности противоанемического лечения.

Ключевые слова: стеатогепатит алкогольного и неалкогольного генеза, вирусные гепатиты, резистентность противовирусного лечения, Лаеннек, гепатопротектор.

The article summarizes results of studies on preparation Laennec (Japan Bioproducts Industry Co, Ltd, Japan) which is a mixture of various water-soluble cytokines (interleukins 1-6, 8, 10, 12, -interferon), growth factors (HGF-hepatocyte growth factor; NGF-nerve growth factor; EGF-epidermal growth factor; FGF-fibroblast growth factor; CSF-colony growth factor; IGF-insulin-like factor; TGF- transforming growth factor), low-molecule peptides, aminoacids (in total 18 including irreplaceable ones), nucleosides, vitamins (B1, B2, B3, C, D, PP). The discussed preparation was used as hepatic protector. The data obtained on preparation effectiveness for steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic genesis demonstrate a high preparation effectiveness after two-week course. The analysis performed to evaluate preparation effectiveness in viral hepatitis has shown that its application helps to overcome resistance and to avoid complications of antiviral therapy; in case of accompanying anemia it also helps to overcome resistance.

Key words: steatohepatitis of alcoholic and nonalcoholic genesis, viral hepatitis, resistance to antiviral treatment, Laennec, hepatoprotector.

Препарат «Лаеннек» («Japan Bioproducts Industry Co, Ltd.», Япония) был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве печеночного протектора. Препарат получают из плаценты человека с использованием высокотехнологичных методов молекулярного фракционирования и очистки, он представляет собой смесь различных водорастворимых цитокинов (интерлейкины 1–6, 8, 10, 12, γ -интерферон), факторов роста (HGF–фактор роста гепатоцитов; NGF–фактор роста нервов; EGF–эпидермальный фактор роста; FGF–фактор роста фибробластов; CSF–фактор роста колоний; JGF–инсулиноподобный фактор; TGF–трансформирующий фактор роста), низкомолекулярных пептидов, аминокислот (всего 18, в том числе и незаменимые), нуклеозидов, витаминов (В₁, В₂, В₃, С, Д, РР). Этот спектр и определяет фармакологические свойства препарата: стимуляция роста и специализация гепатоцитов, липотропная активность, подавление развития фиброза, улучшение тканевого дыхания, повышение чувствительности рецепторов к инсулину, стимуляция иммунитета. В клинической практике, преимущественно работами японских и корейских исследователей, доказана эффективность «Лаеннека» в лечении острых и хронических гепатитов (вирусных, алкогольного, стеатогепатитов, в том числе и неалкогольного генеза, лекарственных и токсических), при герпетической инфекции, псориазе, угревой болезни, кожных поражениях, в том числе и возрастной трансформации кожи. Перечисленный спектр болезней и состояний дал основание использовать его как препарат, влияющий на старение организма. Степень очистки препарата избавила его от побочных эффектов. В Российской Федерации препарат был изучен в

Институте иммунологии и показано его активное влияние на макрофагальное звено иммунитета и активность Т-лимфоцитов. В Научно-исследовательском институте физиологии им. П.К. Анохина (дир.-акад. РАМН К.В. Судаков) РАМН изучено влияние препарата на вегетативные отношения у пациентов с «синдромом хронической усталости». В основе развития указанного синдрома лежало физическое переутомление, которое приводило к изменению взаимоотношений симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, реализующемуся в нарушении деятельности сердечно-сосудистой системы (нарушение ритма и проводимости). При этом было показано, что очень важен исходный тонус ВНС (нормотоники, симпатотоники). Эффект влияния «Лаеннека» зависел от исходной позиции. Так, у пациентов–«нормотоников» происходила активация парасимпатического звена ВНС, что указывало на возможность использования данной технологии как релаксационной. У пациентов с нарушением симпатико-парасимпатических взаимоотношений оказывало регулирующее влияние, купирующее «синдром хронической усталости». Эти работы показали, что препарат может быть использован у лиц, несущих тяжелую физическую (мышечную) нагрузку, переходящую в усталость, купируя которую препарат может и должен быть использован в реабилитации этих людей [1, 2].

В настоящем сообщении мы обобщили результаты всех исследований, проведенных за период после регистрации препарата (гепатиты вирусные – преодоление резистентности противовирусного лечения, преодоление осложнений противовирусного лечения, стеатогепатиты алкогольные и неалкогольные, преодоление

Таблица 1

Жалобы больных и их динамика к концу лечения

Жалобы (симптомы)	Абсолютное число больных	
	до лечения	после лечения
Боли, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье	38	3
Общая слабость	40	2
Повышенная утомляемость	26	4
Тошнота	10	—
Изжога	10	—
Отрыжка	10	—
Снижение аппетита	11	—
Учащенный стул	5	1
Метеоризм	15	—
Боли по ходу толстой кишки	9	2

Характер жалоб и их динамика под влиянием лечения представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, симптомы в основном носили ассоциированный характер и, несмотря на это, к концу лечения были купированы почти у всех больных. При самооценке состояния по 10-балльной шкале наблюдалась тенденция к повышению средних значений. Однако достоверно они не изменились и составили до и после лечения $73,7 \pm 3,0$ и $7,7 \pm 3,9$ балла. Показатели эмоционального состояния по данным психологического тестирования (опросник SF-36): до лечения средний балл составил $6,6 \pm 0,9$, после лечения — $3,6 \pm 0,8$.

Объективные (физикальные) показатели были без отклонений и на фоне лечения не изменились.

Динамика лабораторных показателей — маркеров стеатогепатита — по каждому центру (№1 и 2) представлена в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, получены четкая тенденция к нормализации активности аминотрасфераз ($p < 0,05$) и достоверные различия в уровне ГГТП, который снизился в 2 раза, практически нормализовался уровень холестерина. По данным динамического наблюдения за больными

Таблица 2

Динамика биохимических показателей до и после лечения «Лаеннеком» (центр №1 — неалкогольный стеатогепатит)

Показатель	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–40	$59,8 \pm 9,7$	$40,6 \pm 8,0$
АсАТ, МЕ	11–37	$39,7 \pm 9,9$	$35,3 \pm 8,6$
ГГТП, МЕ	11–50	$129,5 \pm 10,3$	$74,9 \pm 6,4^*$
ЩФ, МЕ	100–290	$84,3 \pm 5,3$	$85,0 \pm 4,2$
Билирубин, ммоль/л	До 21	$12,3 \pm 0,9$	$10,3 \pm 0,6$
Холестерин, ммоль/л	120–200	$264,7 \pm 25,7$	$201,0 \pm 12,8$

* — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

резистентности противоанемического лечения). Это тем более важно, что если раньше лечение препаратом осуществлялось в условиях клиники «РАНА», то теперь появилась возможность приобретения препарата лечебными учреждениями и его использования в широкой медицинской практике.

Препарат инъекционный, по 2 мл в ампуле, вводится внутривенно или внутримышечно, дозы, продолжительность курса лечения зависят от патологии, ее стадии, активности и целей, которые ставит врач, избравший «Лаеннек» в качестве лечебного средства.

Результаты лечения больных стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза

В исследование было включено 60 больных (с повышением уровня трансаминаз — АлАТ, АсАТ — в 2 раза и более), которые были разделены на 2 подгруппы (30 лиц со стеатогепатитами алкогольного генеза, 30 — с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа). Мужчин было 38, женщин — 22. Средний возраст больных составил $46,2 \pm 2,6$ года. Возраст включения в исследование составил 18–60 лет. Злоупотребление алкоголем (по анкете для выявления скрытого пристрастия к алкоголю — 2 балла и более) отмечено у 30 больных. Среди больных с ожирением индекс массы тела выше 30 был у 15 больных. У 15 больных имелся сахарный диабет 2-го типа, компенсированный, неосложненный. Длительность воздействия этиологического фактора (ожирение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет) в среднем составила $9,9 \pm 2,5$ года.

Для оценки эффективности лечения использовали субъективные, объективные и лабораторные тесты. Сравнивали данные первичного, промежуточного и заключительного исследований.

Эффективность препарата оценивали по 4-балльной шкале:

- плохая — отсутствие или отрицательная динамика показателей;
- удовлетворительная — незначительное улучшение показателей;
- хорошая — лечение значительно улучшало клинические или инструментально-биохимические показатели;
- отличная — лечение приводило к нормализации показателей.

Статистическую обработку данных выполняли на компьютере IBM в полуавтоматическом режиме с использованием стандартного пакета программ «MS Excel» методами вариационной статистики с учетом параметрического критерия *t* Стьюдента. Статистический анализ индивидуальной динамики по каждому пациенту выполняли разностным методом.

Препарат «Лаеннек» вводили внутривенно капельно — 4 мл на 500 мл физиологического раствора по схеме: одно введение в сутки в течение 14 дней. Так как препарат использовался в нашей практике впервые, перед введением препарата проводили биологическую пробу.

В разных центрах наблюдались разные больные (в центре №1 — лица с неалкогольным стеатогепатитом, в центре №2 — с алкогольным стеатогепатитом), поэтому анализ лабораторно-инструментальных исследований проводили раздельно.

Таблица 3

Динамика биохимических показателей до и после лечения «Лаеннеком» (центр №2 — алкогольный стеатогепатит)

Показатели	Норма	До лечения	После лечения
АлАТ, МЕ	7–40	123,9±89,4	55,9±23,7*
АсАТ, МЕ	11–37	108,7±78,8	42,7±26,6*
ГГТП, МЕ	11–50	180±68,3	67,1±15,5*
ЩФ, МЕ	100–290	220,3±10,7	162,6±9,6
Билирубин, ммоль/л	До 21	18,0±6,1	15,2±2,6
Холестерин, ммоль/л	3,9–5,2	5,5±1,0	5,3±0,6

* — различия достоверны по сравнению с исходным уровнем.

с алкогольным стеатогепатитом установлено, что уровень трансаминаз и ГГТП практически нормализовался (данные достоверны), уровень холестерина снизился, но это снижение носило более умеренный характер по сравнению с больными неалкогольным стеатогепатитом.

Данные ультразвукового исследования показали равномерное повышение эхогенности печени в обеих группах (жировая дистрофия), по окончании лечения во всей группе уменьшилась «зона затухания» ультразвукового сигнала, что свидетельствовало об уменьшении интенсивности (степени) жировой дистрофии.

Окончательный анализ эффективности проведен по данным 59 больных, 1 больной не прошел заключительного контрольного инструментально-лабораторного исследования, хотя на промежуточном этапе имела положительная биохимическая динамика. Результаты оценки эффективности представлены в табл. 4.

Хорошая и отличная оценка получена у 90% больных. Плохая и удовлетворительная оценка (у 3 больных) была связана с тем, что у них оказался гепатит С (результаты исследования были получены после рандомизации групп). Переносимость препарата была хорошей у всех больных.

Обсуждение результатов исследования

Проведенное исследование оценки эффективности и безопасности применения препарата «Лаеннеком» у больных со стеатогепатитами алкогольной и неалкогольной (ожирение и сахарный диабет 2-го типа) этиологии, в основе которых лежит жировая дистрофия печени, показало, что препарат эффективен. Общий положительный эффект лечения составил 90%, у 5% больных эффект был удовлетворительным и это может быть связано с недостаточной продолжительностью лечения. Важно отметить,

Таблица 4

Оценка эффективности лечения «Лаеннеком»

Эффективность	Количество больных	
	абс.	%
Плохая	2	3,4%
Удовлетворительная	4	6,8%
Хорошая	38	64,4%
Отличная	15	25,4%

что эффективность лечения фиксировалась не только по динамике биохимических показателей, но и по данным ультразвукового исследования, которые свидетельствовали об уменьшении степени жировой дистрофии.

Препарат хорошо переносился, а положительные результаты фиксировались при небольшой (2 нед) продолжительности лечения. То, что у части больных эффект нормализации биохимических показателей в эти сроки был неполным, свидетельствует о том, что часть больных нуждается в более продолжительном лечении.

Отсутствие эффекта (что квалифицировано как плохая эффективность) связано с тем, что 3 больных страдали гепатитом С, что качественно отличало их от больных со стеатогепатитами. Включение пациентов с вирусным гепатитом С в исследование носило в известной степени случайный характер. Согласно протоколу, лечение должно начаться не позднее чем через 2 дня от момента получения результатов биохимического исследования крови, а данные вирусологического исследования мы получали позднее.

Исследование не ставило целью оценить эффективность «Лаеннека» у больных хроническими вирусными гепатитами. Однако созданный прецедент побудил нас к изучению данных литературы. Как оказалось, «Лаеннек» используется в Японии с 70-х годов прошлого века у больных с хроническими гепатитами и циррозами, в том числе и вирусной этиологии, с хорошим эффектом, но продолжительность лечения составляет в среднем 6 мес (по 2 мл 3 раза в неделю) [10, 11]. И эта возможность представляется перспективной.

Полученные данные позволили нам прийти к следующему заключению «Лаеннек» эффективен в лечении больных алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами. Средняя продолжительность лечения при ежедневном внутривенном введении 4 мл (2 ампулы) составляет 2 нед, но у части больных она может быть при необходимости увеличена. Препарат хорошо переносится, побочных эффектов не зарегистрировано.

Результаты использования препарата «Лаеннек» у больных хроническими вирусными гепатитами

Первую группу составили больные, страдавшие хроническим гепатитом С (анализу были подвергнуты 50 больных, которые в качестве противовирусного лечения получали пегилированные интерфероны в сочетании с рибавирином в принятых дозах), Среди них 45 мужчин и 5 женщин. Средний возраст 35 лет (от 18 до 54 лет), продолжительность заболевания от 3 до 6 лет (8 больных получали противовирусное лечение и раньше, у 4 больных эффект лечения был положительным, но ремиссия была кратковременной — до 6 мес, когда вновь начал определяться вирус и повысился уровень трансаминаз, но активность процесса была меньше исходной. У остальных 4 больных эффекта получить не удалось, но дозы получаемых препаратов сохранились стабильными. Противовирусное лечение больные получали в разных лечебных учреждениях, преимущественно инфекционного профиля.

Назначенное настоящее лечение у больных проводилось на протяжении 6 мес, при этом терапия не приводила к элиминации вируса и нормализации трансаминаз, хотя уменьшение вирусной нагрузки у половины больных фиксировалось. Больные были консультированы и

принято решение для преодоления резистентности к лечению использовать «Лаеннек». Препарат вводили по 2 мл внутримышечно 3 раза в неделю на протяжении 3 мес, в течение которых перестал определяться вирус и нормализовалась активность трансаминаз. Общая продолжительность противовирусного лечения составила от 12 до 14 мес. Больные в последующем наблюдались в течение года, рецидивы болезни не зарегистрированы.

Вторую группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом С, которым проводилась противовирусная терапия комбинацией интерферона и рибавирина. Возраст больных от 20 до 40 лет, активность преимущественно умеренная. Лечение сопровождалось высокой лихорадкой после введения интерферона, выраженной мышечной слабостью и гематологическими осложнениями (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, выраженность которых была такова, что обсуждался вопрос либо об уменьшении доз вводимых препаратов, либо о досрочном окончании лечения). В связи с тем что «Лаеннек» является печеночным протектором (в связи с наличием в нем фактора роста гепатоцитов HGF), содержит и другие факторы роста, решено было использовать его для купирования («преодоления») осложнений противовирусного лечения.

«Лаеннек» вводили внутривенно капельно по 4 мл на введение. В качестве «раствора введения» использовалась 5% глюкоза 500 мл, вводили 2 раза в неделю, №10 на курс. Максимально быстро (в течение 2 нед) купирована мышечная слабость и лихорадка в день введения интерферона, а к концу курса лечения стабилизировались показатели гранулоцитов и красной крови. Это позволило продолжить противовирусное лечение.

Представленные данные позволили нам сделать выводы, что «Лаеннек» можно использовать:

- для преодоления резистентности к противовирусному лечению;
- для уменьшения тяжести реакций на введение интерферона (лихорадка, мышечная слабость);
- при выраженных гематологических реакциях (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), что позволяет преодолеть эти осложнения и продолжить противовирусное лечение.

Включение «Лаеннека» в комплекс лечения в указанных ситуациях носит патогенетический характер, так как он является иммуномодулятором, а провоспалительные цитокины являются той добавкой, которая оказывается достаточной, чтобы преодолеть резистентность противовирусного лечения, не изменяя дозы «основных» препаратов.

Третью группу составили 10 больных, страдавших хроническим гепатитом в стадии цирроза печени (6 — алкогольной этиологии, 3 — смешанной: алкоголь + вирус В, С и 1 больной — неуточненной этиологии). Возраст больных от 31 года до 68 лет (средний $52,4 \pm 3,8$ года), 5 мужчин, 5 женщин.

Все больные имели железо- или V_{12} -дефицитную анемию, неоднократно получали в зависимости от характера анемии либо препараты железа, либо витамин V_{12} с фолиевой кислотой без заметного эффекта.

Исходно больные предъявляли жалобы на слабость, повышенную утомляемость, одышку при ходьбе, головокружение. Анемия легкой степени (Hb 110–90 г/л) име-

лась у 8 больных, средней степени тяжести (Hb 90–70 г/л) — у 2 больных. Для преодоления резистентности к факторам кроветворения (препараты железа и витамин V_{12}) принято решение о проведении терапии (витамин V_{12} 500 γ №10 внутримышечно и фенюльс по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение месяца) на фоне введения препарата «Лаеннек» по 4 мл внутривенно капельно на 200 мл 5% раствора глюкозы или физиологического раствора, три введения через день.

Проводили динамический контроль за клинической симптоматикой, биохимическими тестами печени — АсАТ, АлАТ, билирубин, белок и белковые фракции, ЩФ, ГГТП, холестерин (исходно и по завершении лечения); общий анализ крови — гемоглобин, эритроциты, ретикулоциты, лейкоциты, тромбоциты, СОЭ (исходно, через 10, 30, 60, 90 дней после окончания введения препарата).

Ретикулоцитарный криз зафиксирован через 10 дней у 8 больных, у 2 больных — через 3 нед. Ретикулоцитоз сохранился у 6 больных в течение месяца, у 4 больных в течение 2 мес; нормализация уровня гемоглобина у 6 больных произошла в течение 1–2 мес, у 4 больных отмечено значительное повышение. Положительная динамика показателей красной крови сопровождалась регрессом симптомов анемии (слабость, головокружение, повышенная утомляемость). Одновременно с этим нормализовался уровень аланиновой и уменьшился в 1,5 раза уровень аспарагиновой аминотрансферазы, в 2,5 раза снизился уровень билирубина, улучшилась утилизация глюкозы.

Таким образом, с использованием препарата «Лаеннек» удалось преодолеть резистентность анемии к препаратам железа и витамину V_{12} .

Заключение

Представленные данные показали высокую эффективность «Лаеннека» в лечении различных больных с патологией печени. Если говорить о нозологических формах, то это стеатогепатиты (алкогольные и неалкогольные). По данным литературы, возможно лечение и вирусных гепатитов (данные японских исследователей свидетельствуют об этом, причем это возможно как в варианте монотерапии, так и в сочетанном варианте). Использование препарата в остром периоде вирусного гепатита (В и С) значительно уменьшает количество больных с хронизацией процесса. Наши данные убедительно показали, что при проведении противовирусного лечения в случаях резистентности больных к лечению она может быть преодолена введением в комплекс лечения «Лаеннека». Не менее важное значение имеет преодоление осложнений противовирусного лечения (высокая лихорадка, миастения, лейкопения, тромбоцитопения, анемия).

Особую проблему составляют резистентные формы анемий (железодефицитная, V_{12} -дефицитная) у больных с хроническими гепатитами в стадии цирроза печени. Только перечисление нозологических форм и состояний, которые поддаются контролю и коррекции с введением в комплекс лечения «Лаеннека», свидетельствует о том, что на фармакологическом рынке РФ имеется препарат, возможности которого полностью не востребованы, и мы надеемся, что настоящее сообщение поможет исправить эту ситуацию.

Литература

1. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Федоров С.М., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Индивидуальные изменения деятельности сердца на однотипные физические воздействия у лиц с различным тонусом вегетативной нервной системы» // Вестник РАМН. — 2007. №3. — С. 39–43.
2. Дудник Е.Н., Калита А.В., Диброва Е.А., Глазачев О.С., Судаков К.В. «Вегетативный статус у пациентов с синдромом хронической усталости: эффекты акупунктурного введения препарата «Лаенек» // Кремлевская медицина. — 2008. — № 4. — С. 94–96.
3. Минушкин О.Н., Каримова И.Я., Васильев А.П., Квасова В.В., Дубовая Т.К. «Лаенек» в лечении некоторых заболеваний печени // Ж.Гастроэнтерология. СПб.-№188. — 2009. — С. 2–3.
4. Клиническое применение препарата «Лаенек». Сб.мат. конгресса «Человек и лекарства», 2009. — С. 178.
5. Минушкин О.Н., Масловский Л.В. Возможности использования «Лаеннека» у больных хроническим гепатитом С резистентных к противовирусному лечению. // Материалы IX Съезда гастроэнтерологов, 2–5 марта — Москва. — 2009. — С. 135.
6. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. Новый печеночный протектор «Лаенек» — первые результаты клинического использования // Материалы 15 международной специализированной выставки «Аптека», - журнал Аптека, — 2008, — С. 54.
7. Минушкин О.Н., Масловский Л.В., Зверков И.В. и др. «Лаенек» в лечении некоторых заболеваний печени. // Эффективная фармакотерапия. — 2008, №1. — С. 30–34.
8. Минушкин О.Н., Диброва Е.А., Каримова И.Я., Федоров С.М., Масловский Л.В. «Лаенек» — новый гепатопротективный препарат для лечения стеатогепатитов различной этиологии // Кремлевская медицина. — 2007, № 2. — С. 65–67.
9. Минушкин О.Н., Калинин А.В., Масловский Л.В. и др. «Лаенек» — опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2005, №2. — С. 27–30.
10. Takami Takeshi // Clin. Report. — 1996. — Vol. 30, №12. — P. 433.
11. Shirai Tatsuo et al. // Clin. Report. — 1996. — Vol. 30, № 12. — P. 440.