



Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии

Пирогова И. Ю.^{1,2}, Неуймина Т. В.¹, Сучкова О. В.¹, Флегонтова М. Н.¹, Гоголева С. П.¹, Гульянц Н. М.¹, Сорокина В. К.¹

¹ ММЦ Мичуринский ГК Медси Центр метаболических нарушений (Мичуринский проспект 56, стр.1, Москва, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия)

Для цитирования: Пирогова И. Ю., Неуймина Т. В., Сучкова О. В., Флегонтова М. Н., Гоголева С. П., Гульянц Н. М., Сорокина В. К. Препарат Лаеннек (гидролизат плаценты человека) в монотерапии стеатогепатитов смешанной этиологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 37–47. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47

✉ Для переписки:

Пирогова

Ирина Юрьевна

irina_pirogova

@inbox.ru

Пирогова Ирина Юрьевна, руководитель Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии; д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики

Сучкова Ольга Владимировна, к.м.н., руководитель Центра Метаболических нарушений

Флегонтова Марина Николаевна, врач кардиолог Центра метаболических нарушений

Гоголева Сайына Петровна, врач эндокринолог Центра метаболических нарушений

Неуймина Татьяна Валерьевна, врач гастроэнтеролог Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии

Гульянц Наталья Михайловна, врач дерматолог-косметолог, руководитель Центра эстетической медицины

Сорокина Валентина Константиновна, врач ультразвуковой диагностики Центра гастроэнтерологии, гепатологии, нутрициологии

Резюме

Регенерация печени – важная задача лечения любых заболеваний печени. Ключевым моментом является восстановление структуры печени, регресс фиброза и стеатоза печени.

Трудности в лечении пациентов со стеатогепатитами метаболической и алкогольной этиологии связаны с коморбидностью и поликомпонентной лекарственной нагрузкой, проблемами модификации образа жизни. Применение комплексного парентерального препарата в лечении этой группы пациентов повышает комплаентность пациентов, минимизирует риски межлекарственных взаимодействий.

Цель исследования: оценить влияние курсового лечения препаратом Лаеннек на инсулинорезистентность, дислипидемию, системный воспалительный ответ, активность воспалительного процесса в печени, стеатоз и фиброз печени.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов со стеатогепатитами смешанной этиологии с наличием биохимической активности, ожирением, дислипидемией, инсулинорезистентностью, имеющих стеатоз печени и фиброз печени не менее 1 стадии (определялся на фибросканировании печени). 32 пациента получали Лаеннек по 6 мл внутривенно капельно 3 раза в неделю, затем по 6 мл внутримышечно 1 раз в 10 дней до 24 недель, 18 пациентов принимали Омега 3 ПНЖК внутрь 2000 мг в сутки 24 недели.

Результаты исследования. Достоверные различия ($p < 0,05$) по оцениваемым параметрам в группе пациентов, получавших Лаеннек: снижение активности воспалительного процесса – АЛТ-21% АСТ –24%, СРБ-21%; синдрома холестаза ГГТП –26%; индекс инсулинорезистентности –13%; коррекция дислипидемии ЛПНП-17%, триглицериды –17%, КА –18%; стеатоз печени – 20%. В группе, получавшей омега 3 ПНЖК отмечено снижение триглицеридов ($p < 0,05$) на 8%.

Выводы. Применение препарата Лаеннек у пациентов стеатогепатитами инициирует снижение активности воспалительного процесса в ткани печени, улучшает метаболические показатели и структуру печени.

Ключевые слова. Гидролизат плаценты человека, Лаеннек, регенерация, фиброз и стеатоз печени

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: KBQWYP



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47>

Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis

I. Yu. Pirogova^{1,2}, T. V. Neuimina¹, O. V. Suchkova¹, M. N. Flegontova¹, S. P. Gogoleva¹, N. M. Gulyants¹, V. K. Sorokina¹

¹ MMC Michurinsky GK Medsi, (56, building 1, Michurinsky prospect, Moscow, Russia)

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, (8, st. Miklukho-Maklaya, 8, Moscow, Russia)

For citation: Pirogova I. Yu., Neuimina T. V., Suchkova O. V., Flegontova M. N., Gogoleva S. P., Gulyants N. M., Sorokina V. K. Laennec (Human placenta hydrolyzate) in monotherapy of mixed etiology of steatohepatitis Research. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 37–47. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-37-47

✉ *Corresponding author:*

Irina Yu. Pirogova
irina_pirogova
@inbox.ru

Irina Yu. Pirogova, Head of the Center for Gastroenterology, Hepatology, Nutritionology, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Medical Practice

Olga V. Suchkova, Candidate of Medical Sciences, Head of the Center for Metabolic Disorders

Marina N. Flegontova, cardiologist of the Center for Metabolic Disorders

Sayyna P. Gogoleva, doctor endocrinologist of the Center for Metabolic Disorders

Tatyana V. Neuimina, doctor gastroenterologist of the Center of Gastroenterology, Hepatology, Nutrition

Natalya M. Gulyants, dermatologist-cosmetologist, head of the Center Department of Dermatology and Cosmetology

Valentina K. Sorokina, doctor of ultrasound diagnostics of the Center for Gastroenterology, Hepatology, Nutrition

Summary

Liver regeneration is an important task in the treatment of any liver diseases. The key point is the restoration of the liver structure, regression of fibrosis and steatosis of the liver. Difficulties in the treatment of patients with steatohepatitis of metabolic and alcoholic etiology are associated with comorbidity and multicomponent drug load, problems of lifestyle modification. The use of a complex parenteral drug in the treatment of this group of patients increases patient compliance, minimizes the risks of drug interactions.

The aim of the study: to evaluate the effect of course treatment with Laennec on insulin resistance, dyslipidemia, systemic inflammatory response, activity of inflammatory process in the liver, steatosis and liver fibrosis.

Materials and methods. The study included 50 patients with steatohepatitis of mixed etiology with the presence of biochemical activity, obesity, dyslipidemia, insulin resistance, are having liver steatosis and liver fibrosis of at least stage 1 (determined by liver fibroscopy). 32 patients received Laennec 6 ml intravenously 3 times a week, then 6 ml intramuscularly once every 10 days up to 24 weeks, 18 patients took Omega 3 PUFAs orally 2000 mg per day for 24 weeks.

Results. Significant differences ($p < 0.05$) in the estimated parameters in the group of patients treated with Laennec: decreased activity of the inflammatory process-ALT-21% AST -24%, CRP -21%; GGTP cholestasis syndrome -26%; insulin resistance index -13%; correction of LDL dyslipidemia -17%, triglycerides -17%, CA -18%; liver steatosis- 20%. There was an 8% decrease in triglycerides ($p < 0,05$) in the group receiving Omega 3 PUFAs.

Conclusions. The use of Laennec in patients with steatohepatitis initiates a decrease in the activity of the inflammatory process in liver tissue, improves metabolic parameters and liver structure.

Keywords. Human placenta hydrolysate, Laennec, regeneration, liver fibrosis and steatosis

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

Необходимым условием успешного лечения любого органа и ткани является установка на регенерацию. Воспаление и регенерация являются естественными физиологическими процессами, идущими параллельно. Воспаление представляет собой ответ организма на альтерацию в рамках саногенеза,

направленный на элиминацию повреждающего фактора. Физиологическая роль воспаления заключается в мобилизации иммунологического, синтетического, гормонального, гемопоэтического резерва организма для осуществления восстановления структуры и функции органа [1] (рис. 1).

Рисунок 1.
Механизм развития болезни



Салопаяев Б. П. Репаративная регенерация нормальной и патологически измененной печени млекопитающих. Автореферат диссертации на соискание д.м.н., 1982

Рисунок 2.
Виды репаративной регенерации

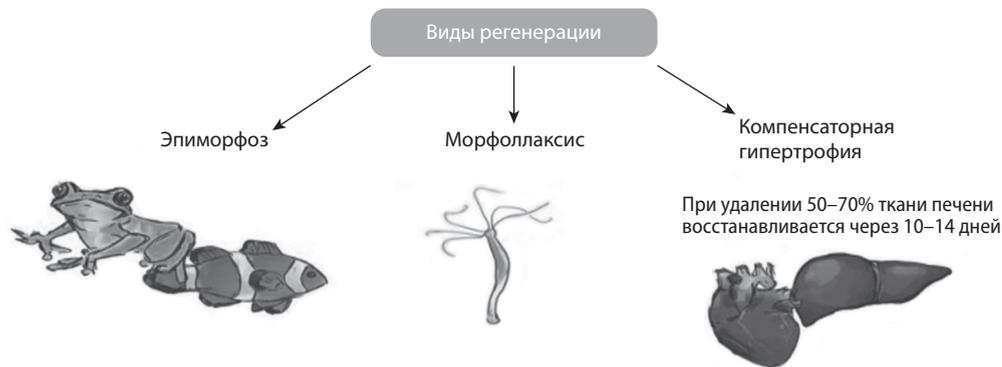
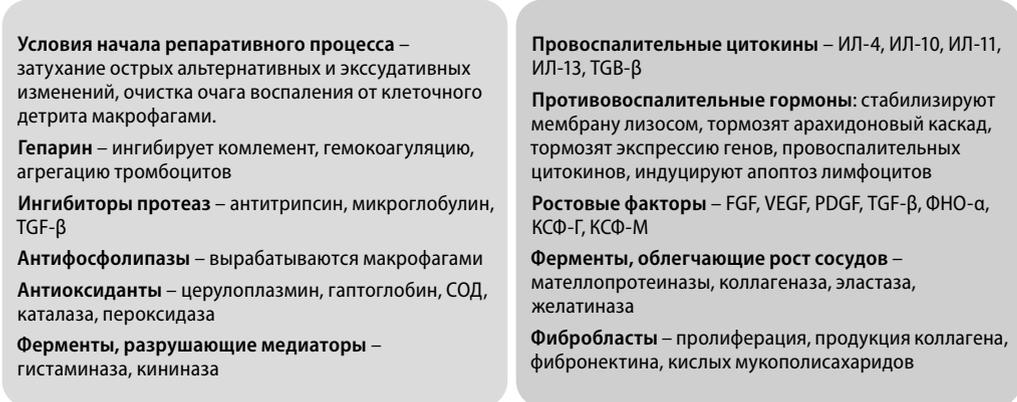


Рисунок 3.
Клеточные, гуморальные, тканевые компоненты регенерации



Саркисов Д. С. Формы регенераторной реакции и обратимость склеротических процессов внутренних органов. Сборник трудов А. В. Вишневого, 1962
Радченко В. Г., Шабров Е. В., Зиновьева Е. Н. основы клинической гепатологии, 2018

Возможности репаративной регенерации в мире живой природы варьируют от эпиморфоза- восстановления части тела(хвост у ящерицы) до морфоллаксиса- полного восстановления организма в случае с одноклеточными. У млекопитающих основными механизмами регенерации являются гипертрофия и гиперплазия органа с увеличением размера и количества клеточных и внутриклеточных структур, выполняющих его функцию. Регенерация органов и тканей у млекопитающих имеет несколько уровней. Внутриклеточный уровень обеспечивается гипертрофией и гиперплазией структур клетки. Клеточный уровень связан

со стимуляцией стволового резерва клеток органа. Органный уровень подразумевает ангиогенез, нейрогенез [2]. Репаративная регенерация печени может быть инициирована повреждением, при котором вырабатываются факторы роста, стимулирующие рост и дифференцировку на всех уровнях регенерации, клеточные, гуморальные, тканевые факторы, запускающие саногенез. После элиминации повреждающего фактора и ликвидации участков некроза тканей, для сохранения архитектоники органа формируется фиброзный каркас с участием фибробластов, который после регенерации печени должен подвергаться лизису (рис. 2, 3).

Рисунок 4.
Соотношение фиброгенеза и фибролиза при диффузных заболеваниях печени



1. Bataller R. et al. J Clin Invest 2005;115:20918;
2. Iredale J.P. J Clin Invest 2007;117:53948.

Рисунок 5.
Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 5. – с. 5–8

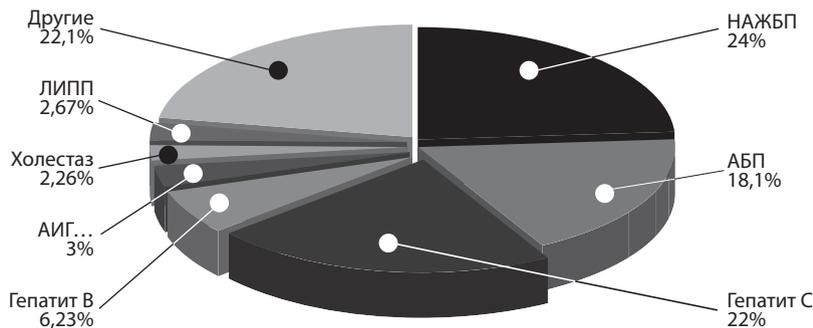
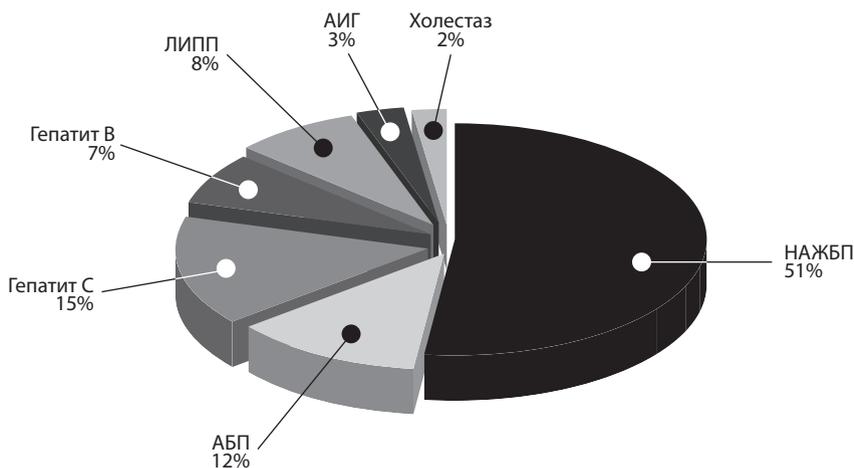


Рисунок 6.
Спектр выявленной патологии печени по результатам акции «Проверь себя», Челябинск. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016.-Т. XXVI, № 1-С.59



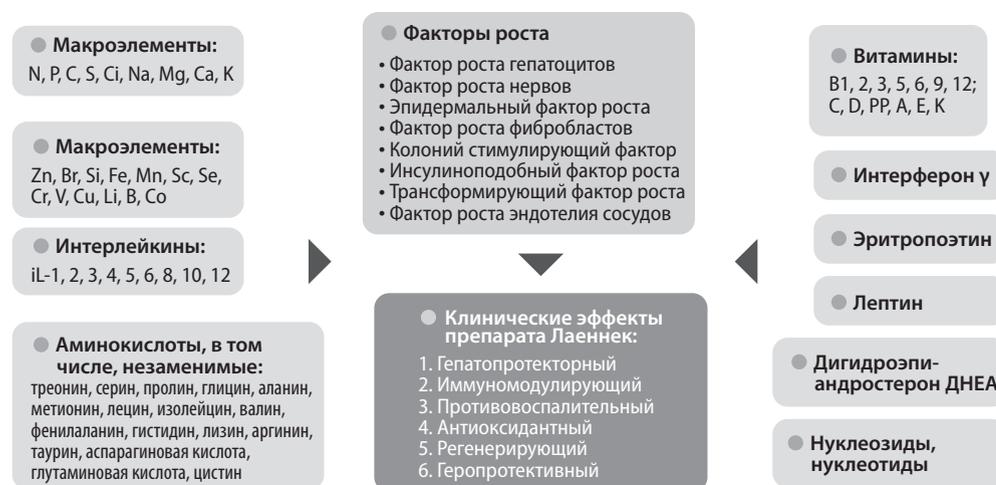
Репаративная регенерация печени при диффузных заболеваниях печени преследует еще одну важную цель- лизис избыточно образованной соединительной ткани, фибролиз. Прогрессирование ХДЗП и фиброзных изменений в печени происходит в случае активного воспалительного процесса на фоне продолжения действия повреждающего фактора, когда фиброгенез превалирует над фибролизом [3] (рис. 4).

Обратное развитие фиброза, отсутствие стеатоза и нормализация функции печени являются показателем не просто ремиссии, а ликвидации ХДЗП без риска рецидива, печеночной недостаточности и неопределенного прогноза. Положительная морфологическая динамика при лечении вирусных, алкогольных, метаболических ХДЗП ассоциируется с продолжительностью жизни аналогичной средней в популяции.

Рисунок 7.
НАЖБП-триггеры
и исходы (по EASL,
2016)



Рисунок 8.
Состав препарата
Лаеннек

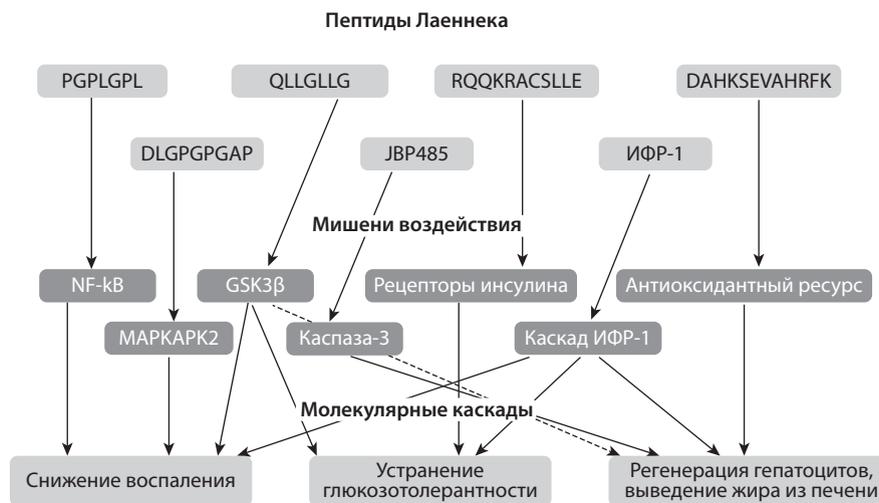


Стеатогепатиты неалкогольной, алкогольной и смешанной этиологии считаются наиболее частой патологией печени в современной клинической практике. Интересные данные были получены в Российском популяционном исследовании «Проверь себя» (2012г), в котором приняло участие около 20 тыс. человек 8 мегаполисов России. Согласно дизайну исследования, жителям Москвы и нескольких российских мегаполисов, практически здоровым людям, выполнялся общий анализ крови, биохимический спектр крови и обследование на вирусные гепатиты. У каждого пятого участника были выявлены отклонения в результатах обследования. После уточнения диагноза было установлено, что по частоте встречаемости на первом месте была НАЖБП, далее- гепатит С, алкогольная болезнь печени, гепатит В и на последнем месте аутоиммунные заболевания печени. На рис. 5 и 6 показан спектр выявленной патологии печени в Москве [4] и Челябинске [5]. Показательно, что полученные результаты совпадают.

Важным медицинским и социальным аспектом стеатогепатитов является коморбидность с патологией сердечно-сосудистой системы, нарушением углеводного обмена и сахарным диабетом, патологией почек, нервной системы, риском новообразований. Несомненно, что общность патогенетических механизмов развития этих заболеваний- эндотелиальная дисфункция, низкоуровневое системное воспаление, оксидативный стресс- определяет системный характер патологии, коморбидность и взаимосвязанное течение заболеваний.

Проблема лечения этой группы пациентов заключается в сложностях модификации образа жизни пациентов и риска полипрагмазии. Медикаментозная терапия метаболических нарушений всегда поликомпонентна, имеется риск межлекарственных взаимодействий. Применение препаратов на основе ГПЧ (Лаеннек), имеющих сложный состав [6], дает возможность вводить необходимые составляющие обмена в комплексе и таргетно, в необходимых соотношениях и легкоусвояемой биологической форме (рис. 8).

Рисунок 9.
Молекулярные механизмы действия Лаеннека



Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В.
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология | выпуск 165 | №5 2019, с. 29–41

Согласно представленным данным, Лаеннек является многокомпонентным препаратом, содержащим активные центры роста клеток и интерлейкины, аминокислоты, макро- и микроэлементы, витамины с синергичным действием с высокой биологической доступностью, направленный на рост и восстановление организма. Отличием препарата от гепатопротекторов других фармакологических групп является наличие в составе ростовых факторов, активно стимулирующих репаративную регенерацию печени. Лаеннек содержит фактор роста гепатоцитов (HGF), стимулирующий пролиферацию гепатоцитов и оказывающий фибринолитическое воздействие на соединительную ткань. Вместе с тем, этот митогенный эффект ГПЧ не может быть объяснен одним лишь действием HGF, поскольку под влиянием ГПЧ митотический индекс гепатоцитов увеличивался в несколько раз больше, чем под влиянием добавления одного лишь HGF. В состав препарата Лаеннек входит инсулиноподобный фактор роста (IGF), осуществляющий эндокринную, аутокринную и паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма, являясь проводником действия СТГ, стимулирует регенерацию клеток, блокирует развитие апоптоза, снижает инсулинорезистентность. Эпидермальный фактор роста, также входящий в состав Лаеннека, вызывает устойчивое повышение уровня цитохрома и способствует нормализации уровня холестерина, а также способствует снижению активности ферментов АСТ и АЛТ. Эти подтвержденные гепатопротекторные эффекты ГПЧ стимулируют

регенерацию гепатоцитов посредством различных молекулярных механизмов. Пептиды Лаеннека также обладают противовоспалительным действием, стимулируя гуморальный иммунитет, повышая функциональную активность фагоцитов и натуральных киллеров, активизируя метаболическую и надзорную функцию клеток. Решается 3 основные проблемы в лечении стеатогепатитов метаболического генеза- снижение воспаления, коррекция инсулинорезистентности и дислипидемии (рис. 9).

Учитывая важность лечения указанной группы пациентов стеатогепатитами смешанной этиологии препаратом в режиме монотерапии, предпринято собственное исследование.

Цель исследования: оценить влияние препарата Лаеннек на активность воспаления, инсулинорезистентность, дислипидемию, фиброз и стеатоз печени у пациентов со стеатогепатитами смешанной этиологии (алкогольной и на фоне ожирения)

Дизайн: открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах. В исследование включено 50 пациентов (мужчин 32, женщин 18, средний возраст Ме 48 (38–62) лет. Критерии включения

- ИМТ ≥ 30
- Наличие стеатоза печени на УЗИ
- Гипертриглицеридемия
- Синдром цитолиза ≥ 1,5 норм
- Фиброз и стеатоз печени ≥ 1 стадии

Статистическая обработка материала с использованием технологий программного пакета для статистического анализа STATISTICA 10.0.

Материалы и методы

Клиническая симптоматика у пациентов была невыраженной. Наиболее часто встречался болевой синдром в правом подреберье- в 58% случаев, кишечная диспепсия и метеоризм- в 32%, астеновегетативный синдром и синдром хронической усталости в 36% случаев. Коморбидность выявлена

в 78% случаев: у 32% пациентов была артериальная гипертензия, в 34% случаев- инсулинорезистентность, в 72% случаев- дислипидемия с гипертриглицеридемией. Синдром цитолиза диагностирован у всех пациентов, до проведения терапии у пациентов отмечалось увеличение уровня АЛТ до 1,9 норм,

Таблица 1.

Основные характеристики пациентов, включенных в исследование.

Примечание:

ИМТ – индекс массы тела; М – медиана; МКИ – межквартильный интервал

Параметры	Пациенты, n,%, Me
Пол, м/ж, n (%)	32/18 (57/43)
Возраст, лет, М (МКИ)	48 (41–53)
ИМТ, кг/м ² , М (МКИ)	30,5 (28–34)
Анамнестические данные	
Артериальная гипертензия	32%
Инсулинорезистентность, СД 2 тип	34%
Дислипидемия	72%
Клинические проявления:	
Астеновегетативный синдром	39(78%)
Болевой синдром (правое подреберье)	19(38%)
Диспепсия	16(32%)
Метеоризм	16(32%)
Результаты фибросканирования печени:	
• Эластичность (фиброз) кПа, Me(МКИ) – в 100% случаев	6,3 (5,8–7,6)
• Стеатоз печени, Db – в 100% случаев	290 (254–343)
Лейкоциты, тыс/мкл, Me (МКИ)	7,6 (5,6–8,7)
СОЭ, мм/ч, Me (МКИ)	18 (17–22)
СРБ, мг/л, Me (МКИ) норма до 4,0	4,4 (3,5–5,4)
АЛТ, Ед/л, Me (МКИ), норма до 40	74 (65–96)
АСТ, Ед/л, Me (МКИ), норма до 40	82 (66–104)
ГГТ, Ед/л, Me (МКИ), норма до 55	99 (78–112)
ЩФ, Ед/л, Me (МКИ), норма до 112	96 (82–126)
Билирубин общий, мкмоль/л, Me (МКИ)	26(18–30)
Альбумин г/л, Me (МКИ)	44(38–52)
Гликированный гемоглобин, ммоль/л Me (МКИ)	6,3(5,8–6,9)
НОМА-индекс, Me (МКИ)	2,3(1,9–3,5)
Холестерин, ммоль/л, Me (МКИ)	6,7(5,4–7,4)
Триглицериды, ммоль/л, Me (МКИ)	2,4(1,6–3,3)
Аммиак, ммоль/л, Me (МКИ), норма до 54 ммоль/л	70(42–91)
Фибриноген, г/л, Me (МКИ), норма 2–4 г/л	1,9(1,7–2,4)
Ферритин, женщины, мкг/л, Me (МКИ), норма 10–120	156(110–198)
Ферритин, мужчины, мкг/л, Me (МКИ), норма 20–250	298(189–450)

АСТ до 2,1 норм, ГГТП до 1,8 норм, билирубина общего- 1,4 нормы, гликированного гемоглобина- 1,2 нормы, НОМА-индекса до 1,3 нормы, общего холестерина до 1,3 нормы, триглицеридов до 1,4 нормы, СРБ до 1,2 нормы и ферритина до 1,3 нормы в сочетании с повышением СОЭ и лейкоцитов до 1,2 норм. По результатам фибросканирования печени (FibroScan 502 TOUCH с ультразвуковым датчиком XL+, программное обеспечение CAP с датчиком для тучных пациентов стеатоз печени выявлен у всех

пациентов, Me CAP 290(254–343), фиброз печени выявлен в 32% случаев(Me 6,3 (5,4–7,6) кПа). Уровень аммиака в периферической крови натощак составил Me 70(42–91) ммоль/л (при норме до 54 ммоль/л).

Пациенты разделены на 2 группы: 32 пациента получали препарат Лаеннек по 6 мл в/в капельно 3 раза в неделю № 10, затем поддерживающая терапия: 6 мл каждые 10 дней до 24 недель. 18 пациентов принимали Омега-3 ПНЖК 2000 мг в сутки 24 недели.

Результаты исследования

После курса проведенной терапии в основной группе отмечалось снижение частоты встречаемости болевого (–16%), диспептического (–22%), астеновегетативного (–24%) синдрома. У 24% пациентов произошло снижение ИМТ до 5% от исходного без применения низкокалорийной диеты. В основной группе на фоне терапии Лаеннеком наблюдалось достоверное снижение активности воспалительного процесса в печени, являющееся основной целью лечения (рис. 10).

Как видно из приведенных данных, проведенное лечение позволило снизить активность воспалительного процесса не только в печени (уровень АЛТ и АСТ), но и системное воспаление (ферритин, СРБ, фибриноген, СОЭ). Это объяснимо, учитывая

коморбидность пациентов и мультитаргетность воздействия препарата. Пептиды, входящие в состав Лаеннека, способствуют торможению апоптоза клеток в условиях хронического воспаления за счет активации антиапоптотического белка Bcl-2, ингибирования MAP-киназ, активации NF-κB. В состав Лаеннека входят пептидные фрагменты Инсулиноподобного фактора роста- 1 (ИФР-1), [7] осуществляющие эндокринную, аутокринную, паракринную регуляцию процессов роста, развития и дифференцировки клеток и тканей организма. ИФР-1 продуцируется гепатоцитами печени и способствует реализации физиологического действия соматотропного гормона, оказывая противовоспалительное действие. Клинический

Рисунок 10.
Динамика активности воспалительного процесса в печени на фоне терапии
Примечание:
Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы

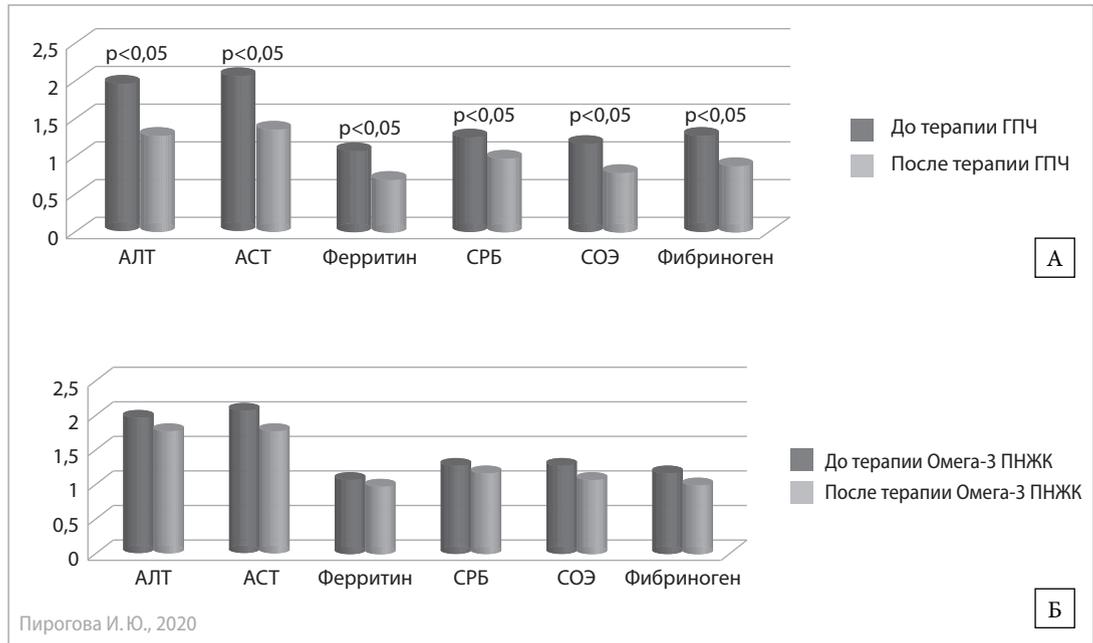
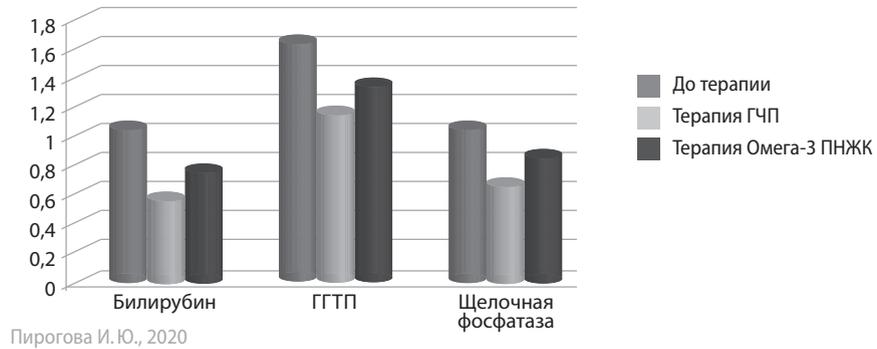


Рисунок 11.
Динамика синдрома холестаза на фоне терапии
Примечание:
Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы



опыт применения препарата Лаеннек указывает на нормализацию уровней провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-α, и значительное снижение активности АСТ, АЛТ- [8, 9]. Уровень ферритина регулируется белком гепсидином, синтезирующимся в печени и отвечающим за всасывание, рециркуляцию, хранение железа в организме. При хронических заболеваниях печени на фоне системного воспалительного ответа увеличение уровня гепсидина и ферритина способствует ПОЛ биологических мембран и цитотоксическому эффекту, токсическому повреждению белков и аминокислот. Пептиды Лаеннека регулируют также гомеостаз, обладая тромболитическим эффектом, снижая агрегацию тромбоцитов, улучшая реологию крови, тканевое дыхание и гомеостаз. Таким образом, комплексное антиапоптотическое, фибринолитическое, антиоксидантное воздействие препарата способствует снижению воспалительного процесса в ткани печени, предотвращая прогрессирование фиброза печени.

Синдром холестаза традиционно считается не типичным для стеатогепатитов, однако присутствие его говорит о нарушении текучести мембран печеночной клетки на фоне ПОЛ, оксидативного стресса. Кроме того, при сопутствующих алкогольных и лекарственных поражениях печени является

их прямым маркером. Динамика стигм холестатического синдрома отражена на рис. 11.

Кроме цитопротективного эффекта и восстановления текучести мембран гепатоцитов, на фоне лечения Лаеннеком у пациентов с диффузными заболеваниями печени доказано стимулирующее влияние на процессы желчеобразования и желчеотделения, нормализация моторики сфинктеров и моторики желчного пузыря [10].

Нормализация липидного обмена является одной из важнейших задач в лечении пациентов стеатогепатитами смешанной этиологии. Эффективное удаление триглицеридов ликвидирует липотоксичность, профилактирует прогрессирование фиброза печени. Достоверные изменения на фоне терапии Лаеннеком получены по уровню общего ЛПНП, триглицеридов, коэффициента атерогенности (рис. 12). Механизм этого эффекта связан с воздействием пептидов и аминокислот. В частности, аминокислоты, входящие в состав Лаеннека- валин, лейцин, изолейцин, метионин, треонин, фенилаланин выступают в роли гепатопротекторов. Являясь структурными компонентами печени, аминокислоты модулируют ее деятельность, нормализуют синтез белков и нуклеотидов, препятствуют отложению жиров. Цитопротективное действие препарата обуславливает восстановление функциональной

Рисунок 12. Динамика липидного спектра крови
Примечание: Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы

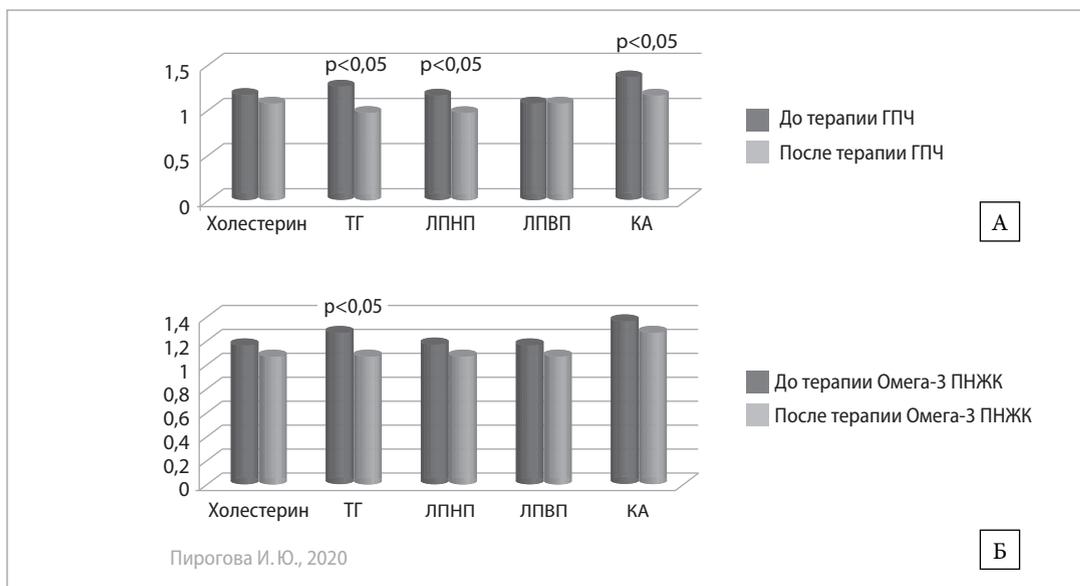
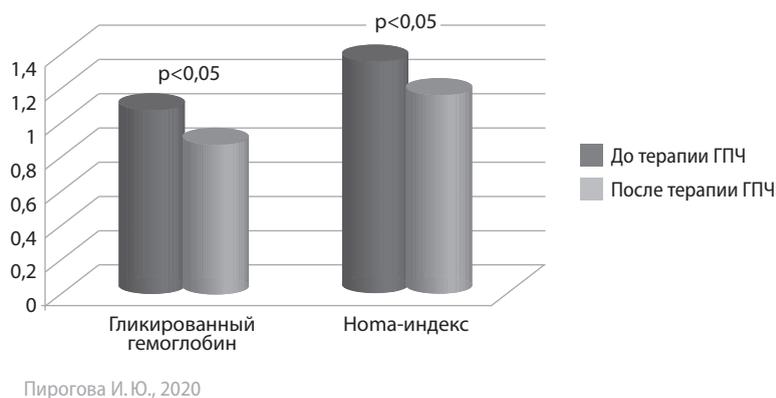


Рисунок 13. Динамика показателей углеводного обмена до и после терапии Лаеннеком
Примечание: Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы



активности гепатоцитов, коррекцию инсулинорезистентности и дислипидемии [11].

Печеночная энцефалопатия является клинически и прогностически значимым маркером нарушения детоксикационной функции печени. В нашем исследовании мы оценивали как уровень аммиака крови, так и тест связи чисел- для объективизации данных. Латентная печеночная энцефалопатия до терапии была выявлена в 72% случаев, уровень аммиака крови был повышен в 84% случаев. После проведения терапии Лаеннеком отмечено достоверное снижение уровня аммиака в крови и уменьшение времени выполнения теста связи чисел (рис. 13).

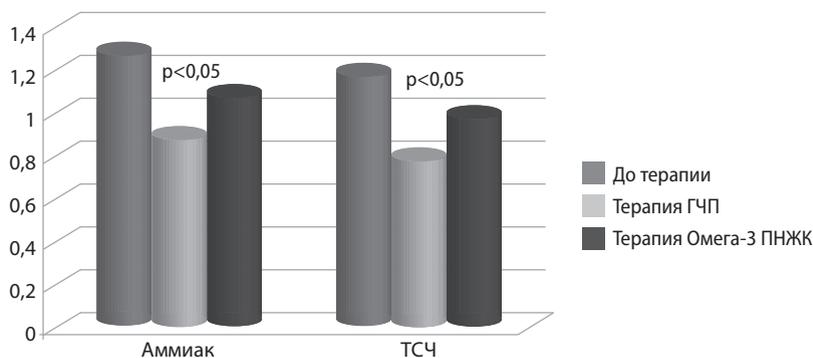
Нормализация уровня аммиака крови имеет важное клиническое значение- уменьшается риск фиброзирования печени. Изначально при стеатогепатитах алкогольной и неалкогольной этиологии гипертриглицеридемия сопровождается гипераммониемией. Аммиак является не только нейротоксином, но и индуцирует окислительный стресс, эндотериальную дисфункцию, апоптоз гепатоцитов, активирует звездчатые клетки способствуя прогрессированию фиброза печени и портальной гипертензии. Уменьшение выраженности гипераммониемии сопровождалось деактивацией звездчатых клеток, уменьшением накопления

коллагена и липидов в печени, а также уменьшало прогрессирование фиброза печени [12, 13, 14].

Терапия препаратом Лаеннек в течение 6 месяцев на фоне снижения воспалительного процесса в ткани печени и коррекции дислипидемии, инсулинорезистентности без снижения ИМТ более 5% от исходной массы тела привела к регрессу стеатоза печени у% пациентов и фиброза печени у% пациентов, определяемыми неинвазивными способами. Исследование проведено на аппарате Фиброскан (рис. 15).

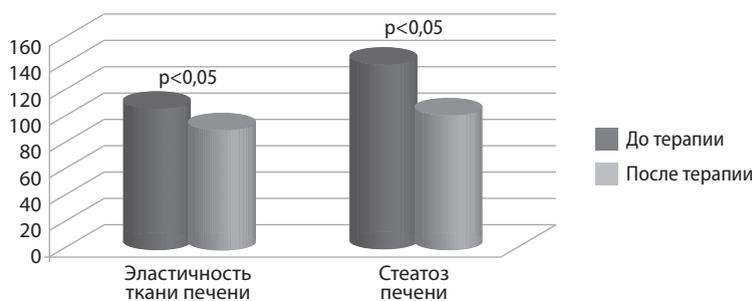
Корреляционный анализ проведен в отношении факторов, ассоциированных со стеатозом печени. Прямая корреляционная связь ($r > 0,3$) получена с уровнем триглицеридов ($r = 0,49$), окружностью талии ($r = 0,572$), Нома- индексом ($r = 0,48$), ИМТ ($r = 0,477$), уровнем аммиака крови ($r = 0,412$), ферритина ($r = 0,568$), фибриногена ($r = 0,519$), а также с индексом коморбидности CIRS-G ($r = 0,478$). Фенотип НАСГ имеет более выраженную корреляционную связь с данными показателями, чем фенотип НАЖБП, что указывает на прогрессирование заболевания с возрастанием метаболических рисков. Факторами регресса стеатоза по данным регрессионного анализа были терапия Лаеннеком, снижение следующих показателей: ИМТ, окружность талии, НОМА индекс, индекс коморбидности

Рисунок 14. Динамика уровня аммиака крови и теста связи чисел на фоне терапии
Примечание: Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы



Пирогова И. Ю., 2020

Рисунок 15. Эластичность ткани печени и стеатоз печени на фоне терапии препаратом Лаеннек.
Примечание: Значение показателей по оси ординат более 1 соответствуют степени отклонения от нормы



Пирогова И. Ю., 2020

CIRS-G, триглицериды крови, глюкоза крови, ГГТП, факта сердечно-сосудистых заболеваний, старшего возраста (чувствительность модели 83,9%, специфичность 82,8%, площадь под кривой 0,918 [0,867; 0,969] при $p < 0,001$). Терапия препаратом Лаеннек явилась независимым фактором регресса стеатоза по данным регрессионного анализа

в основной группе, в отличие от группы сравнения. Успех терапии Лаеннеком отрицательно коррелировал ($r > 0,3$) с возрастом, мужским полом, уровнем аммиака и ферритина, ИМТ, Нома-индексом, СРБ, что может быть связано с сопутствующим алкогольным поражением печени и требует более длительной терапии.

Результаты и обсуждение

Эффективность препарата Лаеннек при хронических диффузных заболеваниях печени была многократно доказана в зарубежных и российских исследованиях. Клинические и биохимические эффекты при алкогольных и неалкогольных стеатогепатитах – в том числе в сочетании с гепатитом С – были впервые оценены в 2002 году при регистрации в России [15]. Было показано регресс клинической симптоматики, синдрома цитолиза и холестаза. В нашем исследовании мы также наблюдали подобные эффекты. Необходимо отметить сохранение полученного эффекта после окончания терапии. Оценивались также возможности Лаеннека при лечении вирусно-паразитарных поражений печени [16]. Получены данные о снижении активности воспалительного процесса в печени и в этом случае. Важным представляется положительное влияние препарата Лаеннек на системный воспалительный ответ, эндотелиальную дисфункцию

и инсулинорезистентность [8]. Это основные механизмы формирования НАЖБП. Наши данные совпадают с результатами этих исследований. Исследование уровня амиака крови – относительно новая возможность для клинической практики. Гипераммониемия опосредует прогрессирование фиброза печени при наличии системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции закономерно. Снижение этого показателя связано с уменьшением риска печеночной энцефалопатии и фиброзирование печени. Положительная динамика в плане регресса стеатоза печени наблюдалась практически у всех пациентов. При этом снижения ИМТ более 5% от исходной массы тела не зарегистрировано. Несомненно, нормализация структуры и функции печени – это взаимосвязанный процесс, который мы наблюдали по воздействию препарата гидролизата человеческой плаценты Лаеннек

Выводы

Курсовое лечение препаратом Лаеннек, воздействуя на основные звенья метаболического синдрома - инсулинорезистентность, эндотелиальную дисфункцию, системное воспаление способствует

регрессу клинической симптоматики, активности воспаления в печени, инициирует нормализацию структуры и функции печени при стеатогепатитах метаболической и смешанной этиологии

Литература | References

- Salopaev B. P. [Reparative regeneration of normal and pathologically altered liver. Diss... doctor of medical sciences]. 1982. (in Russ.)
Салопаяев Б. П. Репаративная регенерация нормальной и патологически измененной печени. Автореферат диссертации д.м.н. 1982г
- Sarkisov D. S. Liver regeneration and its clinical significance. Moscow. Medicine Publ., 1970. (in Russ.)
Саркисов Д. С. Регенерация печени и ее клиническое значение/М.-Медицина, 1970.
- Bataller R., Brenner D. A. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):209–18. doi: 10.1172/JCI24282.
- Iredale J. P. Models of liver fibrosis: exploring the dynamic nature of inflammation and repair in a solid organ. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):539–48. doi: 10.1172/JCI30542.
- Komova A. G., Maevskaya M. V., Ivashkin V. T. Prevalence of diffuse liver diseases in Moscow. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2014;(5):5–8. (in Russ.)
Комова А. Г., Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Распространенность диффузных заболеваний печени в Москве. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 5. -с. 5–8
- Pirogova I. Yu. The range of detected liver pathology according to the results of the “Check Yourself” campaign, Chelyabinsk. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(1):59. (In Russ.)
Пирогова И. Ю. Спектр выявленной патологии печени по результатам акции «Проверь себя», Челябинск. Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии, колопроктологии. –2016.-Т.ХХVI, № 1-С.59
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Volkov A. Yu. Laennec drug: elemental composition and pharmacological action. *Plastic surgery and cosmetology.* 2010:327–323. (in Russ.)
Громова О. А., Торшин И. Ю., Волков А. Ю. Препарат Лаеннек: элементный состав и фармакологическое действие / Пластическая хирургия и косметология. 2010. – С 327–323.
- Torshin I. Yu., Zgoda V. G., Gromova O. A., Baranov I. I., Demidov V. I., Nazarenko O. A., Sotnikova N. Yu., Karimova I. M. Analysis of the light peptide fraction of Laennec by proteomic methods. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* 2016;(4):31–42. (In Russ.)
Торшин И. Ю., Згода В. Г., Громова О. А., Баранов И. И., Демидов В. И., Назаренко О. А., Сотникова Н. Ю., Каримова И. М. Анализ лёгкой пептидной фракции Лаеннека методами современной протеомики. *Фармакокинетика и Фармакодинамика.* 2016;(4):31–42.
- Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;(5):29–41. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;(5):29–41. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41.
- Torshin I. Yu., Gromova O. A. Worldwide experience of the therapeutic use of the human placental hydrolytes. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;1(10):79–89. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
Торшин И. Ю., Громова О. А. Мировой опыт использования гидролизатов плаценты человека в терапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;1(10):79–89. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–79–89.
- Maksimov V. A., Buntin E. S., Buntina B. G., Mysenkova E. E., Samartsev K. N., Vostokov G. V. The influence of placental drug laennec on motor function of the biliary tract in patients with fatty degeneration of liver. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(11):100–103. (In Russ.)
Максимов В. А., Бунтин С. Е., Бунтина В. Г., Мысенкова Е. Е., Самарцев К. Н., Востокова Г. В. О влиянии плацентарного препарата лаеннека на моторную функцию билиарного тракта у больных с жировой дистрофией печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(11):100–103.
- Gromova O. A., Torshin I. Yu., Zgoda V. G. Molecular mechanisms of action of Laennec against development of metabolic syndrome and obesity. *Therapy.* 2017;(5):73–83. (in Russ.)
Громова О. А., Торшин И. Ю., Згода В. Г. Молекулярные механизмы действия препарата Лаеннек против формирования метаболического синдрома и ожирения. *Терапия.* 2017. № 5. С73–83.
- Dasarathy S., Mookerjee R. P., Rackayova V., Rangroo Thrane V., Vairappan B., Ott P., Rose C. F. Ammonia toxicity: from head to toe? *Metab Brain Dis.* 2017 Apr;32(2):529–538. doi: 10.1007/s11011–016–9938–3.
- Jalan R., De Chiara F., Balasubramaniyan V., Andreola F., Khetan V., Malago M., Pinzani M., Mookerjee R. P., Rombouts K. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension. *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):823–33. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.019.
- De Chiara F., Habtersion A., Davices N., Thomsen K. L. et al. UK, Denmark. Ammonia- a novel target for prevention of NAFLD progression in NASH. *Hepatology.* 2018;68:359–360. doi: 10.1016/S0168–8278(18)30944–9.
- Minushkin O. N., Kalinin A. V., Maslovsky L. V. Laennec: experience of intravenous administration in some liver diseases. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology.* 2005;(2):27–30. (in Russ.)
Минушкин О. Н., Калинин А. В. Масловский Л. В. Лаеннек: опыт внутривенного введения при некоторых заболеваниях печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии/2005.-№ 2. – с. 27–30
- Paltsev A. I., Yermenko A. A., Torgashov M. N. Hepatoprotective role of placenta hydrolysat – laennec in the treatment of patients with viral and parasitic liver diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2016;(11):94–99. (In Russ.)
Пальцев А. И., Ерёмкина А. А., Торгашов М. Н. Гепатопротективная роль гидролизата плаценты – лаеннека в лечении больных с вирусно-паразитарными заболеваниями печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;(11):94–99.